

PARADIGMA BARU EFEK RADIASI DOSIS RENDAH

Zubaidah Alatas

Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – BATAN

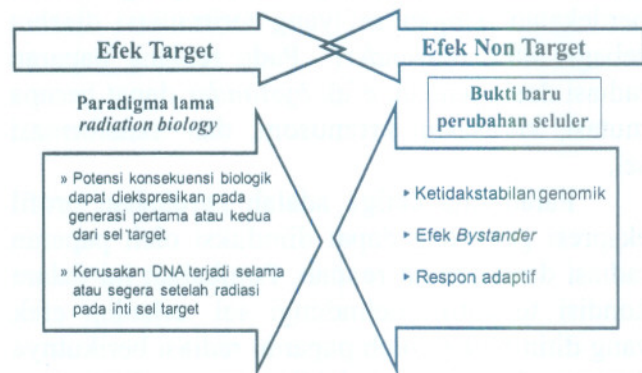
- Jalan Lebak Bulus Raya 49, Jakarta – 12440
PO Box 7043 JKSKL, Jakarta – 12070
- zalatas@batan.go.id

PENDAHULUAN

Paradigma dalam radiobiologi yang selama ini diketahui adalah bahwa energi dari radiasi harus terdeposisi dalam inti sel untuk dapat menimbulkan efek biologik sebagai konsekuensi dari kerusakan pada DNA. Kerusakan DNA yang diinduksi oleh radiasi pengion anatar lain *single strand breaks*, *double strand breaks*, modifikasi deoksiribosa dan basa, *intrastrand* DNA-DNA, serta *interstrand* dan *crosslink* DNA-protein. Semua kerusakan ini berpotensi mengarah pada konsekuensi patogenik dalam sel jika tidak mengalami proses perbaikan atau mengalami proses perbaikan tetapi secara salah sehingga terbentuklah sel yang tetap hidup tetapi bersifat abnormal. Sel abnormal ini berpotensi menimbulkan efek stokastik yang dapat terjadi pada sel somatik maupun sel genetik. Kerusakan parah pada DNA dan juga kromosom dapat menyebabkan kematian sel. Kondisi ini akan mengarah pada timbulnya efek deterministik yang hanya akan terjadi bila dosis yang diterima mencapai dosis ambang. Beberapa tahun terakhir ini sejumlah penelitian menunjukkan bahwa efek akibat radiasi pengion dapat terjadi pada sel non target yaitu sel yang tidak menerima paparan radiasi secara langsung, yang dikenal sebagai efek non target.

Memprediksi kemungkinan timbulnya efek biologik yang diinduksi oleh paparan radiasi dosis rendah merupakan suatu hal yang sangat sulit dan kompleks. Hasil sejumlah studi yang mempelajari mekanisme seluler dan molekuler dari efek radiasi dosis rendah telah menyebabkan terjadinya pergeseran 3 paradigma utama dalam radiobiologi. Fenomena tersebut merupakan suatu perubahan besar dalam pemikiran tentang

bagaimana radiasi pengion dapat menyebabkan perubahan pada materi biologi. Ketiga paradigma yang dimaksud adalah ketidakstabilan genomik, efek *bystander*, dan respon adaptif yang merupakan bagian penting dari respon molekuler, sel dan jaringan tubuh terhadap radiasi pengion (Gambar 1).



Gambar 1. Perubahan paradigma radiobiologi dosis rendah dari teori target ke teori non target.

Paradigma pertama, ketidakstabilan genomik, sangat berperan dalam induksi kanker. Di masa lalu, pemikirannya adalah bahwa kerusakan DNA terjadi secara langsung akibat radiasi dosis rendah. Saat ini diketahui bahwa berbagai perubahan atau kerusakan yang terjadi dari sebuah sel yang terpapar radiasi akan diekspresikan pada beberapa generasi kemudian. Hal ini terjadi karena radiasi dapat menginduksi ketidakstabilan genomik pada sel yang menggambarkan peningkatan laju perubahan pada materi genetik baru yang mampu mengubah genom stabil pada sel normal menjadi tidak stabil yang merupakan karakteristik sel kanker. Konsekuensi dari ketidakstabilan genomik akan terjadi beberapa waktu kemudian setelah paparan

radiasi dan termanifestasi pada turunan sel yang terpapar tersebut selama beberapa generasi. Hilangnya stabilitas genomik akan menimbulkan berbagai kerusakan seluler meliputi aberasi kromosom, mikronuklei, mutasi dan amplifikasi gen, transformasi neoplastik, dan kematian reproduktif yang tertunda.

Pergeseran paradigma kedua adalah tidak berlakunya lagi asumsi bahwa radiasi harus berinteraksi dengan sel secara langsung dan mentransfer energinya pada sel tersebut untuk dapat menimbulkan suatu respon atau efek. Ternyata sel yang tidak terpapar radiasi secara langsung mampu memberikan respon seperti halnya sel yang langsung terpapar energi radiasi. Efek biologik terjadi pada sel yang tidak terpapar radiasi secara langsung tetapi yang berada berdekatan dengan sel yang terirradiasi disebut sebagai efek *bystander*. Pada rentang paparan radiasi dosis rendah, efek *bystander* dapat berupa mutasi, kerusakan kromosom, dan transformasi sel.

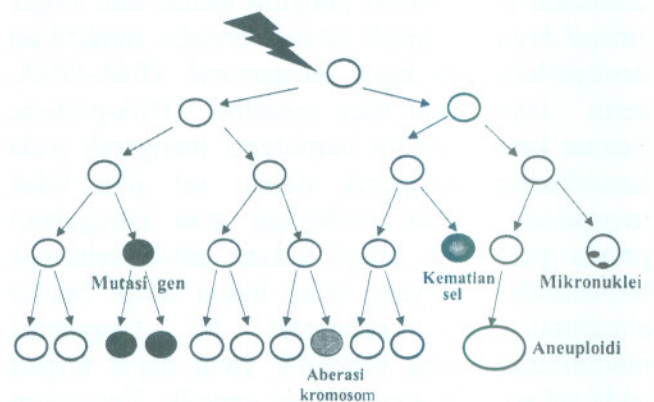
Paradigma ketiga adalah perubahan profil ekspresi gen yang dapat diinduksi oleh paparan radiasi dosis sangat rendah. Perubahan ini dalam kondisi tertentu, melindungi sel terhadap efek yang ditimbulkan oleh paparan radiasi berikutnya dengan dosis yang lebih tinggi. Fenomena protektif ini dikenal sebagai respon adaptif yang diinduksi radiasi atau sebagai respon radioadaptif. Pada tulisan ini akan dibahas lebih rinci tentang ketidakstabilan genomik, efek *bystander*, dan respon adaptif serta implikasinya dalam proteksi radiasi.

KETIDAKSTABILAN GENOMIK AKIBAT RADIASI PENGION

Paparan radiasi dosis rendah menyebabkan kerusakan yang tidak bersifat letal pada sel dan akan diekspresikan setelah beberapa generasi kemudian pada turunan sel yang terpapar radiasi tersebut. Keadaan ini akan mengarah pada peningkatan frekuensi perubahan genetik pada sel anak. Di antara turunan dari sel yang tetap bertahan pasca irradiasi, ada yang akan mengalami kematian akibat mutasi, atau

hilangnya kemampuan untuk melakukan pembelahan (kematian reproduktif), dan ada pula sel yang mengalami ketidakstabilan genomik menjadi sel yang tidak stabil.

Karakteristik sel yang tidak stabil adalah adanya sejumlah kerusakan yang tertunda, yang meliputi aberasi kromosom, mikronuklei, kematian reproduktif, mutasi dan amplifikasi gen, laju mutasi yang tinggi pada lokus yang berbeda dan/atau kegagalan dalam membagi kromosom pada saat mitosis karena adanya perubahan ploidi sehingga menghasilkan sel aneuploid (Gambar 2). Besarnya respon dan karakteristik sel tidak stabil bergantung pada *Linear Energy Transfer* dan dosis radiasi, serta jenis dan genetik sel.



Gambar 2. kejadian ketidakstabilan genomik yang diinduksi radiasi pengion. Sebuah sel bertahan hidup setelah diirradiasi dan berkembang membentuk klon. Sebagian turunan sel tersebut mengalami kematian (akibat mutasi letal atau kematian reproduktif tertunda) dan sebagian lagi mengalami ketidakstabilan genomik pada beberapa generasi sel berikutnya.

Ketidakstabilan kromosom yang tertunda yang dimanifestasi sebagai peningkatan laju aberasi tidak stabil atau perubahan susunan non klonal, telah diamati pada berbagai sistem seluler setelah terkena paparan sinar x atau gamma, neutron, partikel alpha atau ion berat. Waktu terjadinya ketidakstabilan kromosom relatif berbeda antara induksi oleh radiasi LET rendah dan tinggi. Irradiasi neutron, secara konsisten menyebabkan terjadinya peningkatan frekuensi aberasi pada semua populasi turunannya, sedangkan irradiasi gamma hanya menyebabkan

peningkatan jumlah aberasi pada generasi populasi ke 20 – 30 setelah irradiasi, dan kemudian menurun mendekati latar.

Ketidakstabilan genomik disebabkan oleh kejadian yang bervariasi antara lain perubahan ekspresi gen yang berfungsi dalam mempertahankan stabilitas genomik. Contoh gen seperti itu adalah gen yang berperan dalam replikasi DNA, sintesa deoksinukleotida, perbaikan DNA, *checkpoints* siklus sel, dan kejadian mitosis. Sejumlah gen berperan dalam transfer informasi genetik secara akurat dari satu sel ke turunannya pada setiap siklus pembelahan. Mutasi pada stabilitas genomik suatu gen akan menjadi kejadian awal proses karsinogenesis dan mungkin menghasilkan multipel mutasi yang diamati pada tumor.

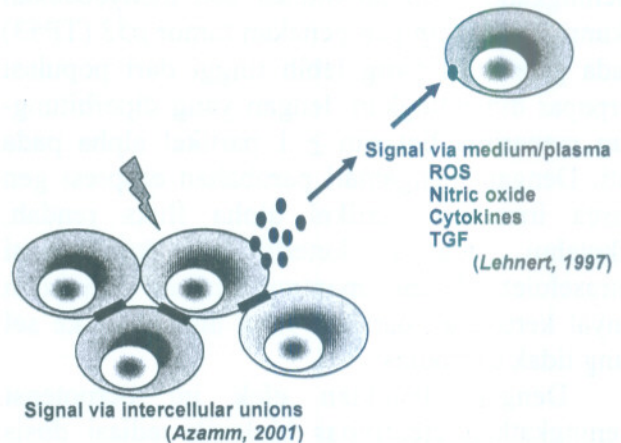
EFEK BYSTANDER PADA SEL NON TARGET

Perubahan atau kerusakan pada materi genetik dapat terjadi akibat radiasi pada sitoplasma sel bahkan pada sel yang berada di sekitar atau berdekatan dengan sel yang terpapar radiasi secara langsung. Efek *bystander* terjadi pada sel non target yang berada di sekitar yang dipapar radiasi. Jelasnya, sel *bystander* tidak dipapar radiasi atau tidak dilintas partikel alpha tetapi menerima suatu sinyal atau faktor yang disekresikan oleh sel yang diirradiasi sehingga dapat menimbulkan suatu respon pada sel *bystander*.

Efek ini memiliki spektrum respon yang luas, antara lain efek malignansi dan/atau efek detrimental. Efek yang berbeda akan terjadi pada sel yang berbeda dan bergantung pada jenis sel yang menghasilkan sinyal *bystander* setelah irradiasi dan jenis sel yang menerima sinyal *bystander* tersebut. Dengan demikian tidak ada pola tertentu yang dapat diaplikasikan untuk mengetahui besarnya respon yang timbul pada sel non target radiasi.

Mekanisme terjadinya efek ini dihipotesiskan adanya pelepasan sebuah faktor/sinyal/molekul perusak ke dalam ruang ekstraseluler dari sel yang diirradiasi dan transmisi/transfer

sinyal perusak tersebut melalui komunikasi antar sel yaitu *gap junction* ke sel yang tidak diirradiasi atau sel *bystander* (Gambar 3). Pada kondisi normal, *gap junction* berfungsi sebagai saluran pada membrane sel yang menyediakan jalur interseluler untuk translokasi molekul *messenger* dengan berat $\leq 1,2$ kiloDalton.



Gambar 3. Efek *Bystander* yang terjadi dapat dimediasi oleh komunikasi *gap junction* intraseluler dari sel ke sel atau transmisi faktor terlarut dari sel yang diirradiasi ke sel yang tidak diirradiasi melalui medium sel .

Efek *bystander* dapat dikelompokkan atas 4 kategori yaitu efek *bystander* akibat (1) irradiasi pada sitoplasma, (2) irradiasi fluks rendah partikel alpha, (3) irradiasi dengan mikrobim partikel bermuatan, dan (4) transfer medium dari sel yang diirradiasi. Efek *bystander* yang mungkin terjadi antara lain mikronuklei, apoptosis (kematian sel), ketidakstabilan genomik, mutasi dan *Sister Chromatid Exchange* (SCE).

Efek *bystander* akibat irradiasi pada sitoplasma sel mengenai efek irradiasi pada ekstraseluler sel. Dengan mikrobim, dapat dilakukan irradiasi partikel alpha dengan jumlah yang dapat dilakukan secara tepat melewati kompartemen subseluler spesifik dari sejumlah sel tertentu pada lingkungan radiasi tertentu.

Irradiasi fluks rendah partikel alpha dengan *broad beam* tidak melintasi setiap sel dalam lingkungan radiasi dan dijumpai adanya sejumlah kerusakan sebagai konsekuensi dari respon yang

terjadi pada sejumlah sel yang tidak dilintas langsung oleh sebuah partikel alpha. Sejumlah studi menunjukkan adanya peningkatan SCE sel yang dimediasi oleh pelepasan faktor ekstraseluler dan frekuensinya dapat direduksi dengan penangkap radikal bebas.

Partikel alpha fluks rendah dapat pula meningkatkan jumlah mutasi dan menyebabkan akumulasi protein gen penekan tumor *p53* (TP53) pada persentasi yang lebih tinggi dari populasi terpapar dibandingkan dengan yang diperhitungkan menerima lintasan ≥ 1 partikel alpha pada inti. Dengan mengamati perubahan ekspresi gen pasca irradiasi partikel alpha fluks rendah, diketahui adanya keterlibatan komunikasi intraseluler dalam mentransmisikan sejumlah sinyal kerusakan dari sel yang diirradiasi ke sel yang tidak diirradiasi.

Dengan demikian efek ini berpotensi meningkatkan efektivitas biologik radiasi dosis rendah dengan meningkatkan jumlah sel yang rusak melebihi dari sel yang secara langsung terpapar radiasi.

INDUKSI RESPON ADAPTIF OLEH RADIASI PENGION

Sel dapat mengenali dan merespon paparan radiasi dosis sangat rendah dengan sejumlah perubahan antara lain ekspresi gen. Perubahan ekspresi gen sebagai fungsi dosis dan jenis radiasi mengakibatkan perubahan penting pada sel dalam jaringan. Ketika sel diawali dengan pemberian radiasi dosis rendah, disebut dosis adaptif, dan kemudian dalam waktu singkat diikuti dengan paparan radiasi berikutnya dengan dosis yang lebih besar, disebut dosis *challenge*. Jumlah aberasi kromosom pada sel tersebut lebih rendah dari sel yang tidak diirradiasi dengan dosis adaptif. Perubahan seperti ini disebut sebagai respon adaptif sel terhadap paparan radiasi atau respon radioadaptif.

Respon adaptif adalah suatu fenomena biologi yang menggambarkan adanya resistensi terhadap paparan radiasi dosis tinggi setelah satu atau beberapa paparan radiasi pengion dengan dosis rendah. Induksi respon radioadaptif

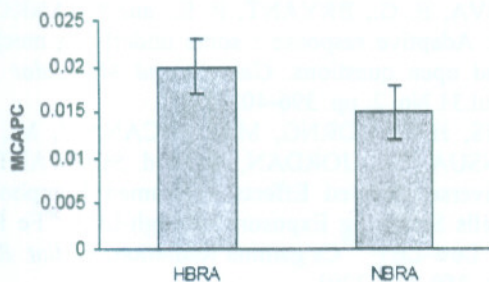
mengekspresikan kemampuan radiasi dosis rendah untuk menginduksi perubahan seluler yang mengubah tingkat kerusakan yang diinduksi paparan radiasi berikutnya. Respon radioadaptif dapat dianggap sebagai fenomena non spesifik ketika paparan stresor minimal dapat menyebabkan peningkatan resistensi terhadap tingkat yang lebih tinggi dari stresor yang sama atau jenis yang lain.

Fenomena ini tidak dijumpai pada semua sel baik *in vivo* atau *in vitro* dan terdapat variasi antar individu. Dosis adaptif optimum yang dibutuhkan untuk menginduksi respon radioadaptif pada sel mamalia adalah di bawah 10 cGy dan dosis *challenge* sebesar 1 – 2 Gy. Sejumlah studi menunjukkan adanya respon radioadaptif berupa resistensi terhadap induksi mutasi, aberasi kromosom, mikronuklei, apoptosis, transformasi malignansi, ketahanan hidup atau kematian sel dengan uji klonogenik, dan peningkatan resistensi terhadap infeksi dan reduksi karsinogenesis.

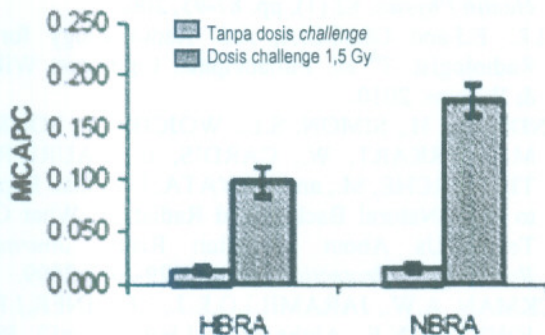
Studi aberasi kromosom menunjukkan adanya respon adaptif pada populasi yang tinggal di daerah dengan radiasi latar alam tinggi atau *High Background Radiation Area* (HBRA). Beberapa daerah HBRA di dunia yang telah dilakukan studi epidemiologi secara komprehensif sampai saat ini terkait dengan konsekuensi efek radiasi alam terhadap kesehatan penduduknya adalah Ramsar di Iran, Yangjiang di China, dan Kerala di India yang masing-masing menerima dosis efektif tahunan rerata *outdoor* sekitar 42 mSv, 6,4 mSv, dan 4,9 mSv. Hasil studi tersebut tidak menunjukkan adanya efek radiasi terhadap kesehatan penduduk HBRA dibandingkan dengan penduduk di area dengan paparan radiasi latar alam normal. Hal ini diperkirakan karena adanya respon radioadaptif pada sistem biologik masyarakat yang terbentuk sebagai akibat dari adanya dosis efektif rerata tahunan dari radiasi yang diterima penduduk HBRA. Tingkat paparan radiasi latar alam tinggi pada penduduk berfungsi sebagai dosis adaptif.

Studi sitogenetik pada penduduk di Ramsar tidak menunjukkan adanya perbedaan yang

signifikan antara 35 penduduk di HBRA dibandingkan dengan 14 penduduk di area dengan radiasi alam latar normal yang berada di sekitarnya. *Mean chromosome aberrations per cell* (MCAPC) pada sel limfosit yang tidak diberikan dosis *challenge* ternyata tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok masyarakat tersebut (Gambar 4). Tetapi dengan pemberian dosis *challenge* 1,5 Gy menyebabkan terjadinya penurunan sekitar 44% MCAPC pada sel limfosit penduduk HBRA dibandingkan dengan penduduk yang tinggal di radiasi alam latar normal (Gambar 5).



Gambar 4. Tidak ada perbedaan antara aberasi kromosom sel limfosit penduduk HBRA dan penduduk yang tinggal di area dengan radiasi alam normal (NBRA) di Ramsar.



Gambar 5. Terdapat perbedaan nyata antara aberasi kromosom sel limfosit kedua kelompok penduduk di Ramsar tanpa iradiasi dan dengan iradiasi dosis *challenge* 1,5 Gy.

Respon adaptif bergantung tidak hanya pada laju kerusakan awal tetapi juga pada interval waktu antara dosis adaptif dan pemberian dosis *challenge* terutama pada sel tahap G1 dalam

siklus sel. Respon adaptif sekali diinduksi, dapat berlangsung selama 3 siklus sel dalam proliferasi limfosit manusia atau 2-3 hari. Pada sel mamalia, respon radioadaptif mempunyai dosis optimum di bawah 0,01 Gy yang segera diekspresikan dalam waktu maksimal 4-6 jam setelah iradiasi dan berlangsung selama lebih dari 20 jam. Dosis radiasi yang lebih besar tidak dapat menginduksi respon adaptif dan segera menghilangkan kondisi yang telah teradaptasi. Berarti peningkatan radioresisten yang diinduksi oleh respon adaptif hanya berlangsung untuk periode waktu yang terbatas.

IMPLIKASI PADA PROTEKSI RADIASI

Selama ini, sistem biologis telah menunjukkan kemampuan luar biasa untuk mengadaptasi berbagai faktor lingkungan termasuk paparan kronik radiasi. Dosis radiasi yang lebih besar dari latar berpotensi menginduksi neoplasia yang diperkirakan terjadi melalui kombinasi kerusakan langsung dan efek non target.

Ketidastabilan genomik dan efek *bystander* yang terjadi setelah paparan radiasi dosis sangat rendah mengindikasikan bahwa efek berbahaya dapat terjadi pada sel yang tidak terirradiasi. Sel yang diirradiasi dapat mengirim sinyal dan menginduksi respon pada sel yang intinya tidak dilintas radiasi. Efek non target ini berperan dalam amplifikasi efektivitas biologis dari radiasi yang berarti terjadi peningkatan jumlah sel yang mengalami efek lebih dari yang terpapar radiasi secara langsung. Dengan demikian, ketika mengevaluasi risiko radiasi, model karsinogenesis akibat radiasi harus sebagai gabungan dari efek langsung dan tidak langsung. Paradigma baru ini menunjukkan suatu tantangan khusus pada para pengkaji risiko radiasi.

Penemuan ini mengimplikasikan bahwa efek biologis radiasi pada populasi sel mungkin tidak terbatas pada respon individual sel terhadap kerusakan DNA yang terjadi, tetapi lebih pada respon jaringan secara keseluruhan. Sebelum implikasinya untuk pengkajian risiko karsinogenik dosis rendah dapat diklarifikasi,

penelitian tambahan sangat dibutuhkan untuk menentukan mekanisme yang terlibat dalam ketidakstabilan genomik yang diinduksi radiasi. Pemahaman lebih baik tentang mekanisme fenomena ini diperlukan sebelum digunakan sebagai faktor yang harus diperhitungkan dalam memperkirakan risiko potensial paparan radiasi pengion dosis rendah pada manusia.

PENUTUP

DNA adalah target penting terhadap efek kematian sel, mutagenik, dan onkogenik radiasi pengion. Efek yang sama juga dapat terjadi ketika ekstranuklear sel diirradiasi, bahkan terjadi pula pada sel yang tidak terpapar radiasi. Meskipun demikian masih banyak pertanyaan yang belum terjawab mengenai fenomena ini khususnya bagaimana ini diinisiasi dan dipertahankan selama beberapa generasi; bagaimana hubungan antar kerusakan dari adanya ketidakstabilan genomik; karakteristik hubungan dosis respon, khususnya pada dosis rendah; dapatkah ketidakstabilan ini diinduksi oleh laju dosis rendah dan iradiasi protraksi; sampai sejauh mana faktor genetik lain dapat memodulasi perkembangan dan mempertahankan ketidakstabilan fenotip; dan mekanisme timbulnya spektrum mutasi yang berbeda dalam suatu populasi sel yang tidak stabil.

Lebih banyak data dibutuhkan untuk mengerti secara baik risiko kesehatan yang akan ditimbulkan oleh ketidakstabilan genomik yang tertunda akibat radiasi. Identifikasi kerusakan molekuler secara tepat, proses yang berperan untuk inisiasi dan mempertahankan ketidakstabilan genomik, serta pengkajian risiko terhadap kesehatan untuk individu yang terpapar radiasi akibat kerja, tindakan medis atau kecelakaan adalah sejumlah tantangan penting untuk studi lebih lanjut di masa depan.

Meskipun masih sangat terlalu dini untuk mengubah sistem proteksi radiasi saat ini, jelas bahwa penelitian lanjutan pada area ini sangat penting untuk modifikasi ke depan model *Linear Non Threshold* sehingga secara benar merefleksikan respon dosis rendah. Pemahaman

mekanisme dasar respon adaptif akan mengarah pada pandangan dan teknologi baru untuk manajemen dan mengontrol konsekuensi yang timbul akibat paparan radiasi untuk tujuan medis, paparan akibat kerja, dan paparan pada kasus kecelakaan radiasi.

DAFTAR PUSTAKA

- AZZAM, E.I., de TOLEDO, S.M., and LITTLE, J.B. Direct Evidence for the Participation of Gap Junction-Mediated Intercellular Communication in the Transmission of Damage Signals from Alpha-Particle Irradiated to Irradiated Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 98, pp. 473-478, 2001.
- BROOKS, A.L. Paradigm Shifts in Radiation Biology: Their Impact on Intervention for Radiation-Induced Disease. *Radiat. Res.* 164, pp. 454-461, 2005.
- DIMOVA, E. G., BRYANT, P. E., and CHANKOVA, S. G. Adaptive response : some underlying mechanisms and open questions. *Genetic and Molecular Biology* Vol.31 No. 2, pp. 396-408, 2008.
- EVANS, H.H., HORNG, M.F., RICANATI, M., DIAZ-INSUA, M., JORDAN, R. and SCHWARTZ, J.L. Diverse Delayed Effects in Human Lymphoblastoid Cells Surviving Exposure to High-LET ⁵⁶Fe Particles or Low-LET ¹³⁷Cs gamma Radiation. *Radiat. Res.* 156, pp. 259-271, 2001.
- GHIASSI-NEJAD, M., MORTAZAVI, S. M. J., CAMERON, J. R., NIROOMAND-RAD, A., and KARAM, P. A. Very High Background Radiation Areas of Ramsar, Iran : Preliminary Biological Studies. *Health Physics*, 82 (1), pp. 87-93, 2002.
- HALL, E.J. and GIACCIA, A.J. Radiobiology for The Radiologist. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
- HENDRY, J. H., SIMON, S.L., WOJCIK, A., SOHRABI, M., BURKART, W., CARDIS, E., LAURIER, D., TIRMARCHE, M., and HAYATA, I. Human Exposure to High Natural Background Radiation: What Can It Teach Us About Radiation Risks? *Journal of Radiological Protection* 29, pp. A29-A42, 2009.
- HICKMAN, A.W., JARAMILLO, R.J., LECHNER, J.F. and JOHNSON, N.F. Alpha-particle-induced p53 Protein Expression in a rat Lung Epithelial Cell Strain. *Cancer Res.* 54: pp. 5797-5800, 1994.
- JAIKRISHAN, G., ANDREWS, V. J., THAMPI, M. V., KOYA, P. K., RAJAN, V. K., and CHAUHAN, P. S. Genetic Monitoring of the Human Population From High-Level Natural Radiation Areas of Kerala On The Southwest Coast Of India. I. Prevalence of Congenital Malformations in Newborns. *Radiation Res.* 152, pp. S149-S153, 1999.

- KODAMA, S. Summary of Biological Studies. *International Congress Series* 1276, pp. 155-158. 2005.
- LEHNERT, B.E. and GOODWIN, E.H. Extracellular Factor(s) Following Exposure to Alpha Particles Can Cause Sister Chromatid Exchanges in Normal Human Cells. *Cancer Res.* 57(11): pp. 2164-2171, 1997.
- MORGAN, W.E. Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation: I. Radiation-Induced Genomic Instability and Bystander Effects In Vitro. *Radiat. Res.* 159, pp. 567-580, 2003.
- MORTAZAVI, S. M. J., CAMERON, J. R., and NIROOMAND-RAD, A. Adaptive Response Studies May Help Choose Astronauts For Long-Term Space Travel. *Adv. Space. Res.* Vol. 31, No. 6, pp. 1543-1551, 2003.
- MORTAZAVI, S.M.J., SHABESTANI-MONFARED, A., GHIASSI-NEJAD, M., and MOZDARANI, H. Radioadaptive Response Induced in Human Lymphocytes of the Inhabitants of High Level Natural Radiationareas in Ramsar, Iran. *Asian J. Exp. Sci.* Vol. 19 No. 1, pp. 19-39, 2005.
- NAIR, M. K., NAMBI, K. S., AMMA, N. S. GANGADHARAN, P., JAYALEKSHMI, P., JAYADEVAN, S., CHERIAN, V., and REGHURAM, K. N. Population Study In The High Natural Background Radiation Area In Kerala, India. *Radiation Res.* 152, pp. S145-148, 1999.
- REDPATH, J., LIANG, D., TAYLOR, T., CHRISTIE, C. and ELMORE, E. The Shape of the Dose-response Curve for Radiation-Induced Neoplastic Transformation In Vitro: Evidence for An Adaptive Response against Neoplastic Transformation at Low Doses of low-LET Radiation. *Radiation Res.* 156, pp. 700-707, 2001.
- RITTER, S. Radiation-Induced Chromosomal Instability. Risk Evaluation of Cosmic-Ray Exposure in Long-Term Manned Space Mission. Tokyo, Kodansha Scientific Ltd. 1999.
- SMITH, D. and RAAPHORST, G. Adaptive Responses in Human Glioma Cells Assessed by Clonogenic Survival and DNA Strand Break Analysis. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, pp. 333-339, 2003.
- SMITH, L.E., NAGAR, S., KIM, G.J. and MORGAN, W.F. Radiation-Induced Instability: Radiation Quality and Dose Response. *Health Phys* 85(1), pp. 23-29, 2003.
- STREFFER, C. Adaptive Response – A Universal Phenomenon for Radiological Protection. Proceedings of 11th International Congress of The International Radiation Protection Association, (2005).
- ZHOU, H., RANDERS-PEHRSON, G., GEARD, C., BRENNER, D., HALL, E., and HEI, T. Interaction between Radiation-Induced Adaptive Response and Bystander Mutagenesis in Mammalian Cells. *Radiation Res.* 160, pp. 512-516, 2003.
- ZHOU, H., SUZUKI, M. and GEARD, C.R. Effects of Irradiated Medium with or without Cells on Bystander Cell Responses. *Mutation Res.* 499: pp. 135-141, 2002.