
SEMI OTOMATISASI KARIOTIPE UNTUK DETEKSI ABERASI KROMOSOM AKIBAT PAPARAN RADIASI

Dwi Ramadhani*, Yanti Lusiyanti*, Zubaidah Alatas* dan Sofiati Purnami*

*Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi, Badan Tenaga Nuklir Nasional
dhani02@batan.go.id

ABSTRAK

SEMI OTOMATISASI KARIOTIPE UNTUK DETEKSI ABERASI KROMOSOM AKIBAT PAPARAN RADIASI. Proses analisa citra kromosom dilakukan dengan mengklasifikasikan kromosom berdasarkan panjang dan bentuknya sehingga dihasilkan ideogram. Proses tersebut dinamakan kariotipe. Kariotipe umumnya dilakukan dengan cara mengambil citra sel pada saat metafase sehingga kromosom terlihat jelas terlebih dahulu, kemudian menggunting setiap citra kromosom dan mengidentifikasi masing-masing kromosom untuk dibuat ideogramnya. Proses kariotipe dapat digunakan untuk mendeteksi aberasi kromosom akibat paparan radiasi. Proses pembuatan kariotipe sangat menyita waktu dan tenaga sehingga telah banyak dikembangkan perangkat lunak untuk membantu kariotipe kromosom baik yang otomatis maupun semiotomatis. Salah satu perangkat lunak tersebut adalah Cytovision 3.6. Selain perangkat lunak yang bersifat komersil terdapat perangkat lunak lain yang dapat di unduh dan digunakan secara bebas untuk membantu proses kariotipe yaitu SmartType Express. Tujuan kegiatan yang dilakukan adalah untuk membandingkan kemampuan perangkat lunak semi otomatis komersil dan yang bersifat bebas dalam membantu proses pembuatan ideogram untuk mendeteksi aberasi kromosom akibat paparan radiasi. Metode yang digunakan adalah membandingkan waktu yang dibutuhkan oleh Cytovision 3.6 dan SmartType Express untuk menghilangkan kesepuluh background citra dan meningkatkan intensitas warna gelap pada pita kromosom juga pemisahan citra kromosom tumpang tindih hingga terbentuk citra kromosom yang lebih mudah untuk diklasifikasi dan dibuat ideogramnya. Data yang didapat kemudian diolah secara statistik menggunakan Uji Wilcoxon dengan hipotesis bahwa H_0 adalah tidak terdapat perbedaan waktu secara nyata menggunakan kedua perangkat lunak untuk menghasilkan citra kromosom yang lebih baik dan H_1 terdapat perbedaan secara nyata menggunakan kedua perangkat lunak untuk menghasilkan citra kromosom yang lebih baik. Taraf nyata yang digunakan (α) adalah 0,05. Hasil pengolahan secara statistik menunjukkan bahwa pengolahan citra kromosom menggunakan SmartType Express cukup baik dan tidak berbeda dengan perangkat lunak komersil Cytovision 3.6.

Kata Kunci : Kariotipe, kromosom, radiasi, disentrik, perangkat lunak

ABSTRACT

Chromosome image analysis process is doing by classify the chromosomes based on the length and shape of the chromosome and resulting the chromosome map (ideogram). This process called a karyotype. Karyotype is generally done by taking images of cells at metaphase when chromosomes clearly visible, then cut out each chromosome image and identify the each chromosome image to make an ideogram. Karyotype process can be used to detect chromosomal aberrations due to radiation exposure. This process is time consuming and very laborious, therefore now many computer programs has been developed to assist the chromosome karyotype and classified into two types which are automatic and semiautomatic type. One of the semiautomatic software is Cytovision 3.6. Beside the commercial software there are also semiautomatic software that can be downloaded and used freely (Freeware) to assist the karyotype process which are SmartType Express. The aim of this research is to compare the ability of semi-automated commercial software with the free software in assisting the process of making ideograms to detect chromosomal aberrations due to radiation exposure. Methodology used in this research is compare the time required by Cytovision 3.6 and SmartType Express to eliminate ten background image and increase the intensity of dark color on the arm of chromosomes and also separate the overlapping chromosome images to form the image that more easier to be classified and made the ideogram. Result data was processed statistically using Wilcoxon Test with these criteria. H_0 mean that there's no significant difference in time using both of the software and H_1 is significantly different in time using both the software to produce a better image of the chromosome. Significance level that used (α) is 0.05. The Wilcoxon test results showed the chromosome image processing using SmartType Express is good and there's no different from commercial software Cytovision 3.6.

Key words: Karyotype, chromosome, radiation, dicentric, software.

1. PENDAHULUAN

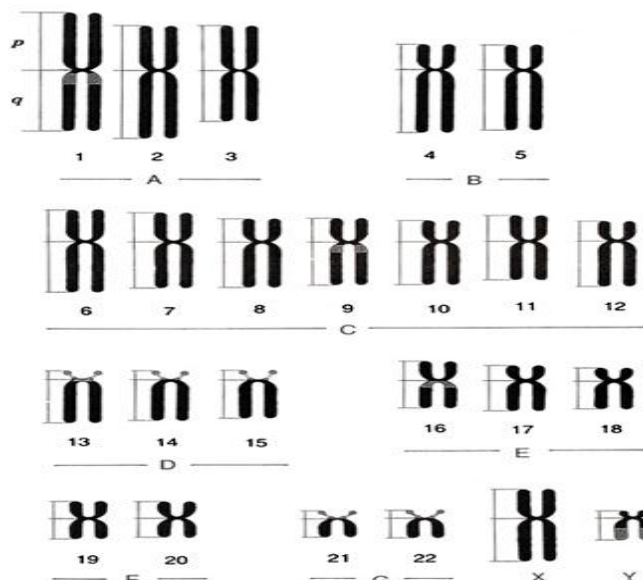
Kromosom adalah struktur dalam sel yang mengandung informasi genetik. Citra kromosom saat sel dalam fase metafase berguna untuk mendiagnosis kelainan genetik dan mendeteksi kemungkinan timbulnya kanker. Analisa citra kromosom dilakukan oleh seorang ahli sitogenetik untuk mendeteksi adanya kerusakan kromosom baik secara jumlah maupun struktur. Kromosom manusia normal terdiri dari 22 pasang kromosom autosom dan sepasang kromosom gonosom, baik XX maupun XY [1,2,3]. Kromosom mempunyai bagian yang menyempit yaitu sentromer dan membagi kromosom menjadi dua lengan yaitu lengan p pada bagian atas dan lengan q dibagian bawah.

Berdasarkan letak sentromernya kromosom dapat dibedakan menjadi beberapa bentuk. Pertama kromosom metasentrik yaitu apabila sentromer terletak di tengah kromosom sehingga kromosom terbagi menjadi dua lengan yang hampir sama panjang. Kedua kromosom submetasentrik yaitu apabila sentromer terletak kearah salah satu ujung kromosom sehingga kromosom terbagi menjadi dua lengan yang tak sama panjang. Ketiga kromosom akrosentrik yaitu letak sentromer di dekat ujung kromosom sehingga satu lengan

menjadi sangat pendek dan yang lain sangat panjang. Terakhir adalah kromosom telosentrik yaitu apabila sentromer terletak di ujung kromosom sehingga kromosom hanya terdiri dari satu lengan saja [4].

Dalam buku Internasional System for Human Cytogenetics Nomenclature (ISCN) kromosom manusia dikelompokkan menjadi 7 kelompok utama [5].

- Kelompok A (Kromosom 1-3) : Kromosom metasentrik berukuran besar dan mudah dibedakan dengan yang lain karena ukurannya dan letak sentromernya.
- Kelompok B (Kromosom 4-5) : 2 Kromosom submetasentrik berukuran besar.
- Kelompok C (Kromosom 6-12, X) : Kromosom metasentrik dan submetasentrik berukuran sedang.
- Kelompok D (Kromosom 13-15) : Kromosom akrosentrik berukuran sedang dan memiliki satelit.
- Kelompok E (Kromosom 16-18) : Kromosom metasentrik dan submetasentrik berukuran kecil.
- Kelompok F (Kromosom 19-20) : Kromosom metasentrik berukuran sangat kecil.
- Kelompok G (Kromosom 21-22, Y) : Kromosom akrosentrik berukuran sangat kecil dan memiliki satelit kecuali kromosom Y.



Gambar 1. Klasifikasi kromosom manusia [7]

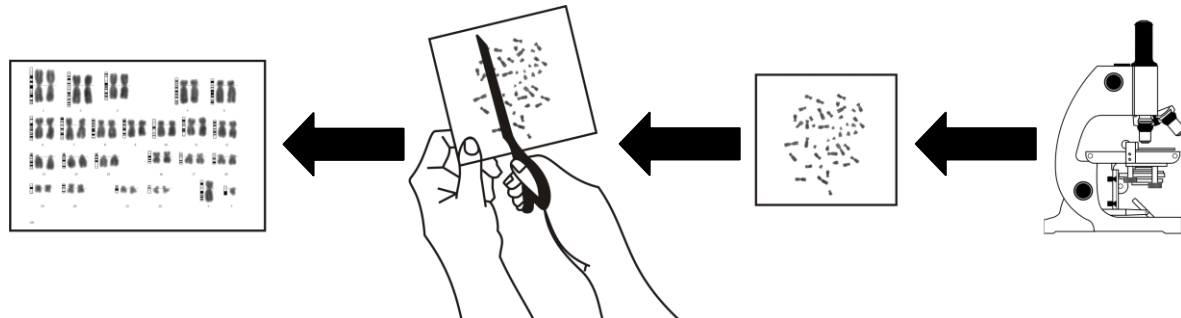
Proses analisa citra kromosom dilakukan dengan mengklasifikasikan kromosom berdasarkan panjang dan bentuknya sehingga dihasilkan ideogram. Proses tersebut dinamakan kariotipe. Kariotipe dapat digunakan untuk mendeteksi kerusakan (aberasi) kromosom akibat paparan

radiasi. Perubahan struktur kromosom akibat paparan radiasi dapat dibagi menjadi dua kelompok utama yaitu aberasi kromosom stabil dan tidak stabil. Aberasi kromosom stabil dalam sel tidak akan hilang setelah proses pembelahan mitosis berikutnya, contohnya adalah translokasi

(terjadi perpindahan fragmen antar satu atau lebih kromosom). Sedangkan aberasi kromosom tidak stabil akan hilang setelah proses pembelahan mitosis berikutnya, contohnya adalah kromosom disentrik (kromosom dengan dua sentromer), fragmen asentrik (fragmen kromosom yang tidak mengandung sentromer) dan kromosom cincin. Kerusakan kromosom yang spesifik akibat terinduksi paparan radiasi pada tubuh ialah kromosom disentrik [5].

Kariotipe umumnya dilakukan dengan cara mengambil citra sel pada saat metafase sehingga kromosom terlihat jelas terlebih dahulu, kemudian menggunting setiap citra kromosom dan

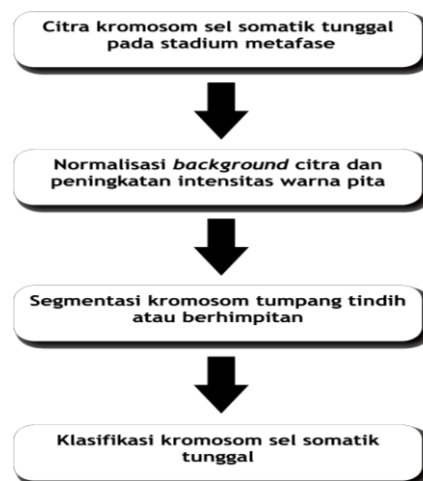
mengidentifikasi masing-masing kromosom untuk dibuat ideogramnya (Gambar 2). Proses tersebut sangat menyita waktu dan tenaga sehingga telah banyak dikembangkan perangkat lunak untuk membantu kariotipe kromosom baik yang otomatis maupun semiotomatis. Perangkat lunak otomatis dapat langsung membuat ideogram dari citra kromosom, sedangkan semiotomatis tetap membutuhkan operator untuk membuat ideogram. Pengembangan perangkat lunak otomatis yang dapat membuat ideogram secara langsung sangat menarik perhatian para peneliti dan banyak dilakukan penelitian mengenai hal tersebut selama 30 tahun terakhir [1,2,3].



Gambar 2. Proses pembuatan ideogram secara manual

Secara umum proses kariotipe menggunakan perangkat lunak semi otomatis memiliki kelebihan karena dapat memisahkan citra kromosom yang tumpang tindih dan meningkatkan intensitas pita (bands) kromosom pada kromosom hasil teknik *G-Banding*. Struktur urutan prosedur

(*flowchart*) pada perangkat lunak semi otomatis dimulai dari proses normalisasi *background* citra menjadi putih dan peningkatan intensitas warna gelap pada pita kromosom sehingga dihasilkan citra kromosom yang lebih baik untuk diurutkan menjadi ideogram (Gambar 3).



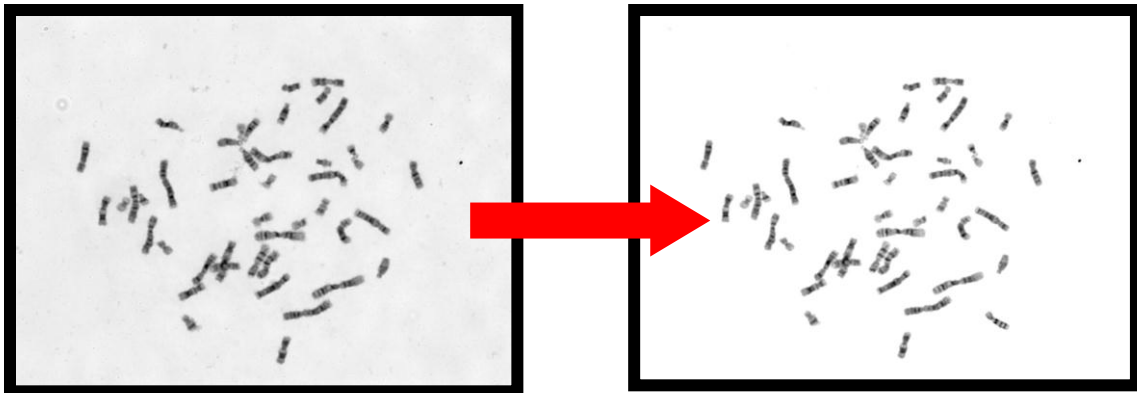
Gambar 3. Urutan prosedur perangkat lunak semiotomatis untuk kariotipe

Saat ini telah banyak perangkat lunak semi otomatis yang bersifat komersil dan memiliki kemampuan cukup baik untuk memisahkan citra kromosom yang tumpang tindih maupun menormalisasi *background* menjadi putih. Salah satu perangkat lunak tersebut adalah *Cytovision*

3.6. Selain perangkat lunak yang bersifat komersil terdapat perangkat lunak lain yang dapat di unduh dan digunakan secara bebas (*freeware*) untuk membantu proses kariotipe yaitu *SmartType Express*.

Tujuan kegiatan yang dilakukan adalah untuk membandingkan kemampuan perangkat lunak semi otomatis komersil dan yang bersifat bebas dalam membantu proses

pembuatan ideogram. Kemampuan yang dibandingkan adalah kecepatan dalam mengolah citra sehingga menjadi lebih mudah untuk dibuat ideogramnya (Gambar 4).



Gambar 4. Proses pengolahan citra

2. ALAT DAN BAHAN

Alat dan bahan yang digunakan adalah perangkat lunak *Cytovision 3.6*, *SmartType Express* dan citra kromosom normal hasil teknik G-Banding sebanyak sepuluh citra yang berasal dari dua donor berbeda.

3. METODOLOGI

Metode yang digunakan adalah membandingkan waktu yang dibutuhkan oleh kedua perangkat lunak *Cytovision 3.6* dan *SmartType Express* untuk menghilangkan kesepuluh *background* citra dan meningkatkan intensitas warna gelap pada pita kromosom juga pemisahan citra kromosom tumpang tindih hingga terbentuk citra kromosom yang lebih mudah untuk diklasifikasi dan dibuat ideogramnya. Data yang didapat kemudian diolah secara statistik menggunakan Uji *Wilcoxon* dengan hipotesis bahwa H_0 adalah tidak terdapat perbedaan waktu secara nyata menggunakan kedua perangkat lunak untuk menghasilkan citra kromosom yang lebih

baik dan H_1 terdapat perbedaan secara nyata menggunakan kedua perangkat lunak untuk menghasilkan citra kromosom yang lebih baik. Taraf nyata yang digunakan (α) adalah 0,05.

4. HASIL

Waktu yang dibutuhkan oleh kedua perangkat lunak untuk mengolah kesepuluh citra ditunjukkan oleh Tabel 1. Rerata waktu yang dibutuhkan untuk pengolahan sepuluh citra kromosom menggunakan perangkat lunak *Cytovision 3.6* adalah 2,21 menit, sedangkan rerata menggunakan *SmartType Express* adalah 2,22 menit.

Dari tabel 1, harga J yaitu nilai mutlak jumlah tanda peringkat terkecil adalah 27. Dengan $\alpha = 0,05$ dan $n = 10$, J Tabel bernilai 8 [8]. Karena J Hitung lebih besar dari J Tabel maka Hipotesis H_0 yaitu tidak terdapat perbedaan waktu secara nyata menggunakan kedua perangkat lunak untuk menghasilkan citra kromosom yang lebih baik diterima.

Tabel 1. Waktu yang dibutuhkan untuk mengolah kesepuluh citra

No	Cytovision (Menit) Xi	SmartType (Menit) Yi	Beda (Xi-Yi)	Peringkat Xi-Yi	Tanda Peringkat	
					Positif	Negatif
1	1,46	1,55	-0,09	5		-5
2	2,39	2,05	0,34	9	+9	
3	1,50	1,53	-0,03	7		-7
4	2,52	2,50	0,02	8	+8	
5	1,11	1,39	-0,28	3		-3
6	3,07	3,27	-0,20	4		-4
7	2,53	3,11	-0,58	2		-2
8	2,30	3,37	-1,07	1		-1
9	2,26	2,31	-0,05	6		-6
10	2,06	1,16	0,9	10	+10	
	X=2,21	X=2,22			$\Sigma=27$	$\Sigma=(-28)$

5. PEMBAHASAN

Hasil pengolahan secara statistik menunjukkan bahwa pengolahan citra kromosom menggunakan *SmartType Express* cukup baik dan tidak berbeda dengan perangkat lunak komersil *Cytovision 3.6* sehingga mempermudah pembuatan ideogram sampel. *SmartType Express* adalah perangkat lunak versi bebas dari *Smart Type Pro*. *Smart Type Pro* adalah perangkat lunak komersil yang khusus dibuat untuk membantu proses kariotipe. Perbedaan antara *SmartType Express* dan *Smart Type Pro* adalah pada *SmartType Express* hanya bisa digunakan selama 30 menit, tetapi pengguna dapat menyimpan pekerjaan yang

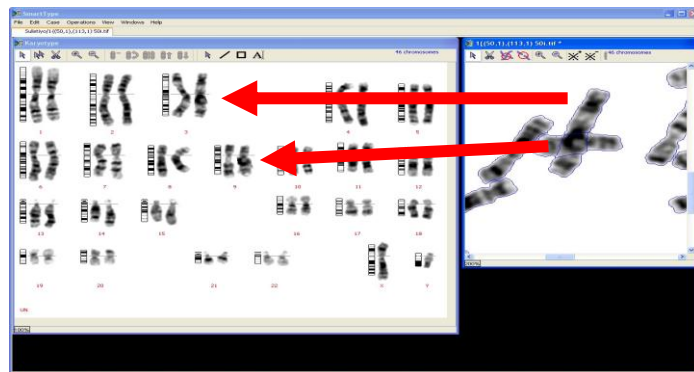
dilakukan dengan *Smart Type* untuk diteruskan kemudian (Gambar 5). Berbeda dengan *Cytovision 3.6* pada *SmartType Express* citra kromosom yang bisa dibaca hanya yang memiliki format TIFF dengan kedalaman warna 8 bit skala kelabu (*grayscale*), namun hal tersebut dapat diatasi dengan mengkonversi citra yang bukan TIFF dan tidak memiliki kedalaman warna 8 bit skala kelabu dengan perangkat lunak *ImageJ*. *ImageJ* juga merupakan perangkat lunak yang dapat di unduh dan digunakan secara bebas (*freeware*), sehingga bila seseorang ingin menggunakan perangkat lunak yang dapat membantu proses kariotipe dengan keterbatasan dana dapat menggunakan *SmartType Express* dan *ImageJ*.



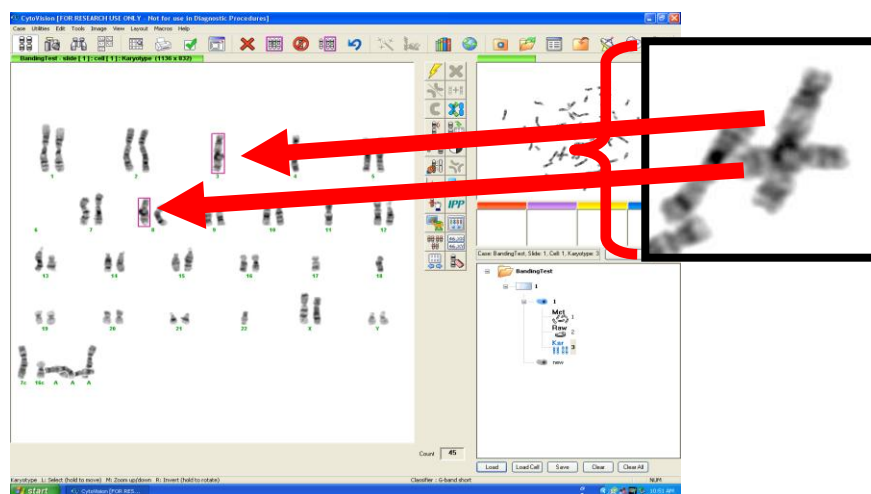
Gambar 5. Pemberitahuan bahwa *SmartType Express* hanya bisa digunakan selama 30 menit.

Proses pemisahan citra kromosom yang tumpang tindih ataupun berhimpitan dapat dilakukan secara otomatis atau secara manual baik oleh *SmartType Express* maupun *Cytovision 3.6*. Hasil pemisahan citra kromosom yang tumpang tindih baik oleh *SmartType Express* maupun *Cytovision 3.6* cukup baik, seperti terlihat pada Gambar 6 dan 7.

Pembuatan ideogram secara otomatis sebenarnya dapat dilakukan baik *Cytovision 3.6* maupun *Smart Type Express*, akan tetapi umumnya hasil pembuatan ideogram secara otomatis kurang memuaskan karena banyak pengklasifikasian kromosom yang salah. Pengklasifikasian kromosom baik pada *Cytovision 3.6* maupun *Smart Type Express* kemungkinan besar dilakukan berdasarkan kurva tingkat intensitas warna gelap pada kromosom. Citra kromosom yang digunakan memiliki pita terang dan gelap pada lengan kromosom. Hal tersebut dikarenakan citra kromosom yang digunakan dalam penelitian adalah citra kromosom hasil teknik G-banding.



Gambar 6. Pemisahan citra kromosom yang tumpang tindih oleh *SmartType Express*.

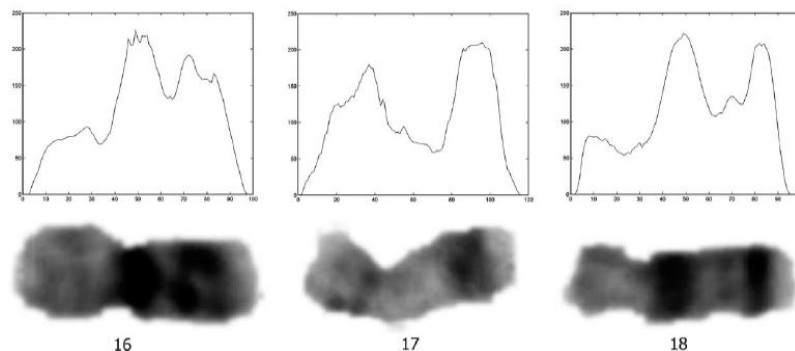


Gambar 7. Pemisahan citra kromosom yang tumpang tindih oleh *Cytovision 3.6*.

Teknik banding atau teknik pembentukan pita/jalur dilakukan dengan membentuk pita-pita (bands) melintang pada kromosom. Beberapa daerah di kromosom akan memiliki pita terang sedangkan yang lainnya tampak gelap. Pita terang dan gelap akan berselang-seling pada kromosom. Masing-masing kromosom memiliki distribusi pita terang dan gelap yang berbeda-beda. Dengan demikian klasifikasi kromosom dan pendeteksian

kerusakan kromosom akan lebih mudah dilakukan [4].

Setiap kromosom memiliki kurva tingkat intensitas warna gelap yang berbeda-beda dikarenakan masing-masing kromosom memiliki distribusi pita terang dan gelap tersendiri. Sebagai contoh pada kromosom 16, 17 dan 18 yang memiliki pola distribusi pita terang dan gelap berbeda akan memiliki kurva tingkat intensitas warna gelap tersendiri [9] (Gambar 8).



Gambar 8. Perbedaan kurva tingkat intensitas warna gelap pada kromosom 16, 17 dan 18.

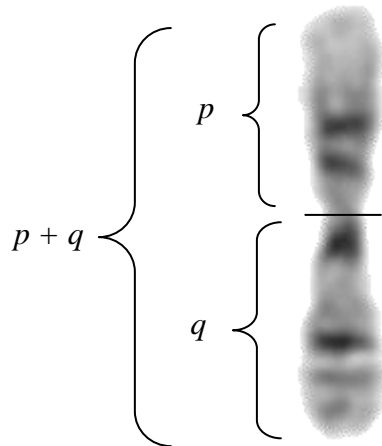
Selain menggunakan perbedaan kurva tingkat intensitas warna gelap, pengklasifikasian kromosom mungkin juga dilakukan berdasarkan nilai indeks sentromer (*Centromeric Index*) tiap kromosom [10]. Indeks sentromer adalah rasio antara panjang lengan pendek kromosom dengan panjang keseluruhan kromosom 9 (Gambar 9).

$$CI = \frac{p}{p + q}$$

Keterangan:

p : panjang lengan pendek kromosom

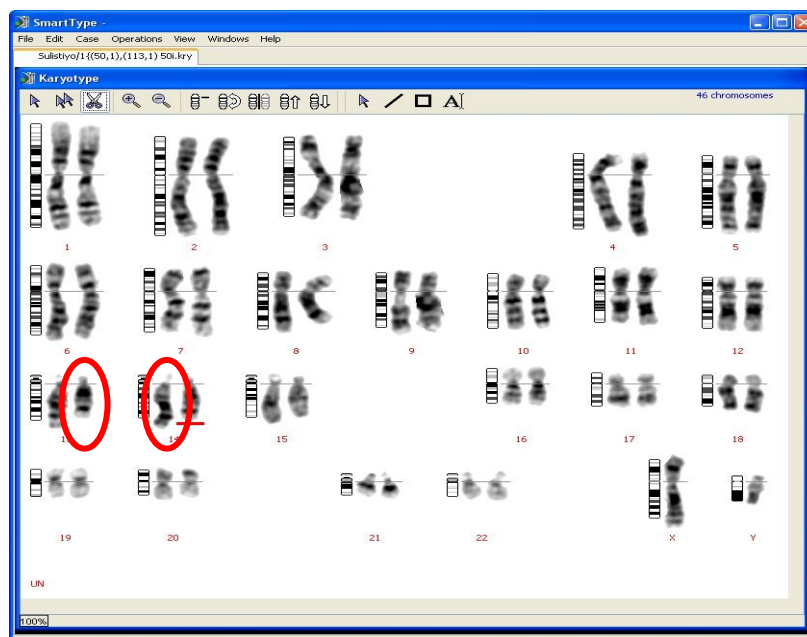
q : panjang lengan panjang kromosom



Gambar 8. Panjang lengan pendek dan keseluruhan kromosom

Setiap kromosom memiliki nilai indeks sentromer sehingga dapat diklasifikasikan secara otomatis. Kemungkinan besar proses pengklasifikasian kromosom secara otomatis untuk dibuat ideogramnya oleh *Cytovision 3.6* maupun *Smart Type Express* dilakukan berdasarkan kurva tingkat intensitas warna gelap dan indeks sentromer. Kesalahan dalam pengklasifikasian terjadi mungkin dikarenakan kesalahan dalam

menentukan letak sentromer oleh perangkat lunak. Kesalahan dalam menentukan letak sentromer akan mengakibatkan kesalahan dalam nilai indeks sentromer sehingga perangkat lunak salah dalam menentukan pasangan kromosomnya. Seperti terlihat pada gambar 10 pasangan kromosom 13 dan 14 tertukar sehingga proses kariotipe secara otomatis tidak berlangsung sempurna karena masih terdapat kesalahan.



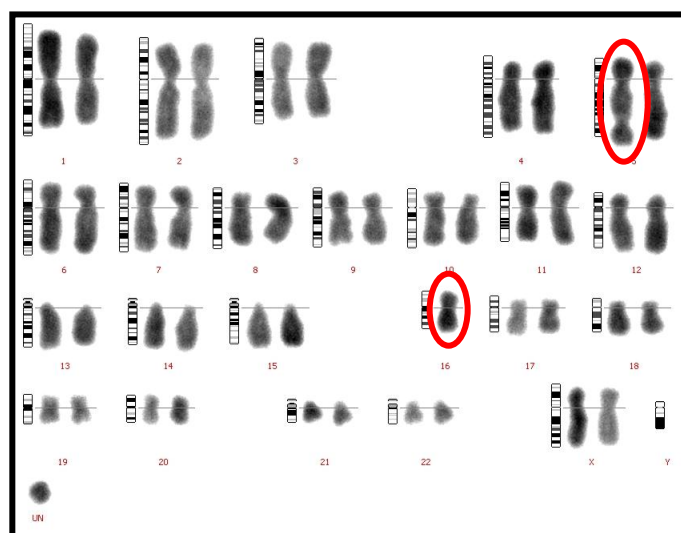
Gambar 10. Kesalahan dalam proses pengklasifikasian kromosom.

Selain digunakan untuk mengotomatisasi proses kariotipe citra kromosom hasil teknik G-banding, baik *Cytovision 3.6* maupun *SmartType Express* juga dapat digunakan untuk membantu proses kariotipe citra kromosom dengan pewarnaan giemsa dan citra kromosom yang diwarnai dengan dengan teknik *Fluorescence in situ hybridization* (FISH). Teknik FISH merupakan suatu teknik pengecatan terhadap satu atau lebih kromosom dengan bahan berpendar (*fluorescent*) untuk memvisualisasi terjadinya aberasi kromosom stabil seperti translokasi [11,12].

Khusus untuk proses kariotipe citra kromosom dengan pewarna giemsa maka klasifikasi hanya berdasarkan nilai indeks sentromer. Proses semiotomatisasi citra kromosom dengan pewarna giemsa menggunakan *Cytovision 3.6* maupun *SmartType Express* dapat memperkirakan nomor kromosom yang mengalami disentrik. Seperti terlihat pada gambar 11 dan 12 dengan proses kariotipe dapat diperkirakan nomor kromosom yang mengalami disentrik adalah kromosom 5 (lingkaran merah) yang bergabung dengan kromosom 16 dan terbentuk fragmen asentrik.



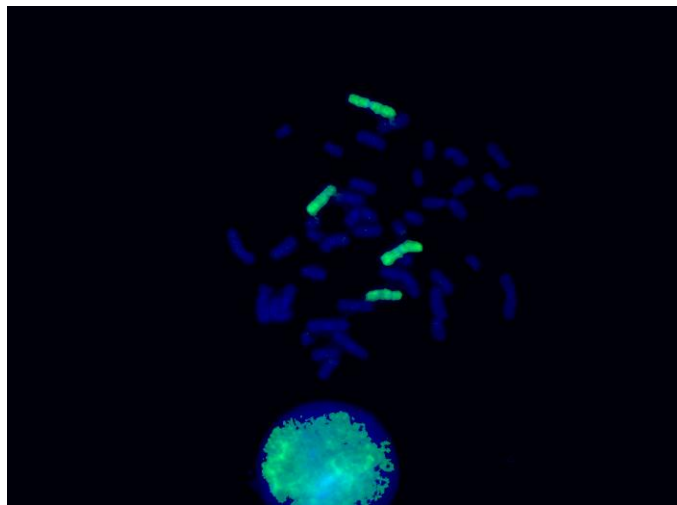
Gambar 11. Citra kromosom dengan pewarnaan Giemsa yang telah diolah dengan *Cytovision 3.6* dan *SmartType Express*.



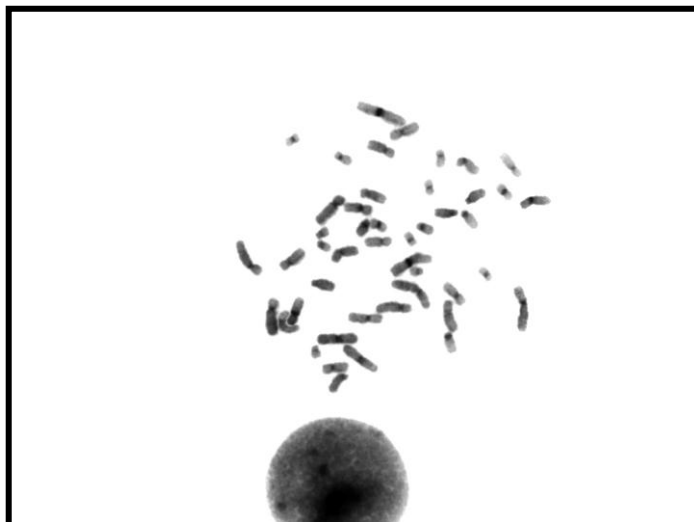
Gambar 12. Hasil kariotipe citra kromosom dengan pewarnaan Giemsa.

Khusus untuk proses kariotipe citra kromosom yang diwarnai dengan teknik FISH maka citra terlebih dahulu di *invert* terlebih dahulu untuk kemudian dilakukan proses kariotipe berdasarkan nilai indeks sentromer tiap kromosom. Khusus untuk proses kariotipe citra kromosom diwarnai dengan teknik FISH hanya dapat dilakukan oleh *Cytovision 3.6*. Proses tersebut

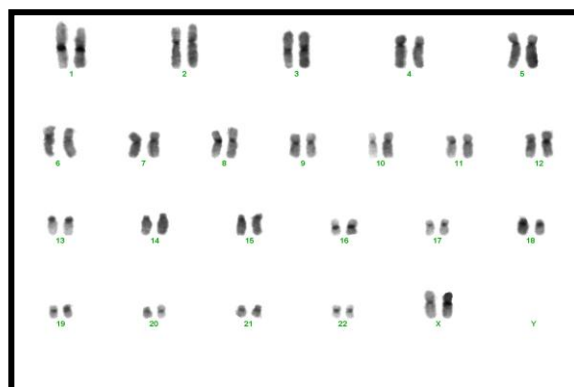
telah dilakukan di Laboratorium Sitogenetik Bidang Biomedika Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi (PTKMR) BATAN. Seperti terlihat pada gambar 13, 14 dan 15 bahwa citra kromosom diwarnai dengan teknik FISH dapat dibuat kariotipenya dengan menggunakan *Cytovision 3.6*.



Gambar 13. Citra kromosom dengan pewarnaan teknik FISH.



Gambar 14. Citra kromosom dengan pewarnaan teknik FISH yang telah di *invert*.



Gambar 15. Kariotipe citra kromosom dengan pewarnaan teknik FISH.

6. KESIMPULAN

Perangkat lunak semi otomatis *SmartType Express* memiliki kemampuan yang tidak berbeda dalam membantu proses pembuatan ideogram dibandingkan dengan *Cytovision 3.6* yang bersifat komersil. Dengan demikian apabila seseorang memiliki keterbatasan dana untuk mendapatkan perangkat lunak semiotomatis komersil untuk membantu proses pembuatan ideogram dapat menggunakan *SmartType Express* yang dapat diunduh secara bebas di <http://www.dsuk.biz/SmartType/SmartType/Try.html>. Baik *SmartType Express* maupun *Cytovision 3.6* dapat digunakan untuk membantu proses kariotipe citra kromosom dengan pewarnaan giemsa. Khusus untuk *Cytovision 3.6* dapat digunakan untuk membantu proses kariotipe citra kromosom yang diwarnai dengan dengan teknik *Fluorescence in situ hybridization* (FISH).

7. DAFTAR PUSTAKA

1. WANG, X., ZHENG, B., LI, S., MULVIHILL, J.J., WOOD, M.C., dan HONG, L. 2009; Automated classification of metaphase chromosomes: Optimization of an adaptive computerized scheme. *Journal of Biomedical Informatics* 42: 22-31.
2. POPESCU, M., GADER, P., KELLER, J., KLEIN, C., STANLEY, J dan C, CALDWELL. 1999. Automatic karyotyping of metaphase cells with overlapping chromosomes. *Japan Journal Computer in Biology and Medicine* 29: 61-82.
3. SAMPAT, M.P., BOVIK, A.C., AGGARWAL, J ,K., dan K,R, CASTLEMAN. 2005. Supervised parametric and non-parametric classification of chromosome images. *Pattern Recognition* 38: 1209-1223.
4. SURYO. 1994. *Genetika Manusia*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
5. International Atomic Energy Agency. 2001. *Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment*. Technical Reports Series No. 405, IAEA, Vienna.
6. International Standing Committee On Human Cytogenetics Nomenclature (ISCN). 2009. *An International System for Human Cytogenetics Nomenclature*. Karger, Switzerland.
7. Anonim. 2007. Giemsa Staining Methods. Characteristics of chromosome groups: Karyotyping. http://www.rerf.or.jp/dept/genetics/giemsa_4_e.html, diakses tanggal 29 Juni 2010.
8. SUDJANA. 2002. *Metoda Statistika* (Edisi 6). Penerbit Tarsito, Bandung.
9. MORADI, M., dan S,K, SETAREHDAN. 2006. New features for automatic classification of human chromosomes: A feasibility study. *Pattern Recognition Letters* 27: 19- 28.
10. HAMAMI, L., ABDESSLAM, H., dan R, HAURON. 2005. Chromosomal Automatic Classification System. LMACS I 7th World Congress Scientific Computation, Applied Mathematics and Simulation. Paris, France.
11. LEONARD, A, RUEFF, J, GERBER, G.B, dan LEONARD, E.D. 2005. Usefulness and Limits of Biological Dosimetry Based on Cytogenetics Methods. *Radiation Protection Dosimetry* 115(1-4):448-454.
12. CAMPAROTO, M.L, RAMALHO, A.T, NATARAJAN, A.T, CURADO, M.P, dan SAKAMOTO-HOJO, E.T. 2003. Translocation Analysis by the FISH-Painting Methods for Retrospective Dose Construction in Individuals Exposed to Ionizing Radiation 10 Years After Exposure. *Mutation Research* 530 (1-2):1-7.