

REVIEW ARTICLE: PENGGUNAAN RADIOFARMAKA TEKNESIUM-99M DARI SENYAWA GLUTATION DAN SENYAWA FLAVONOID SEBAGAI DETEKSI DINI RADIKAL BEBAS PEMICU KANKER

Quinzheilla Putri Arnanda, Rina Fajri Nuwarda

Program Studi Sarjana Farmasi

Departemen Analisis Kimia dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21 Jatinangor, Sumedang, 45363

quinzheilla05@gmail.com

Diserahkan 28/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Radikal bebas merupakan molekul dengan elektron tak berpasangan yang tak stabil dan berasal polutan lingkungan dan dari gaya hidup masyarakat yang tidak sehat sehingga menurunkan kualitas hidup dengan adanya berbagai penyakit degeneratif dari penuaan dini, stroke, bahkan kanker. Dengan adanya senyawa antioksidan, stress oksidatif yang dipicu oleh radikal bebas dapat distabilkan dan dinetralkan sehingga dapat menurunkan risiko kerusakan pada sel tubuh. Dengan penggunaan senyawa dari bahan alam sebagai antioksidan yaitu senyawa golongan flavonoid (kuersetin, rutin) dan glutathion yang merupakan antioksidan endogen yang telah diformulasikan dengan radionuklida teknesium-99m (^{99m}Tc) menjadi beberapa sediaan radiofarmaka yang siap digunakan sebagai alat deteksi dini adanya radikal bebas dalam tubuh manusia penyebab kanker.

Kata kunci: antioksidan, flavonoid, glutathion, radikal bebas, radiofarmaka, stress oksidatif, teknesium-99m.

ABSTRACT

Free radicals are molecules with unpaired electrons which are unstable that can be derived from environmental pollutants and from unhealthy people's lifestyles which reduce the quality of life in the presence of various degenerative diseases as of premature aging, stroke, and even cancer. With the presence of antioxidant compounds, free radicals can be stabilized and neutralized to reduce the risk of damage to body cells. By using compounds from natural substances as antioxidants, such as flavonoid compounds (quersetin, rutin) and glutathione which an endogen antioxidant which formulated with technetium-99m radionuclide (^{99m}Tc) into several radiopharmaceutical dosage form which are ready to be used as early detection tool for free radicals causing cancer in the human body.

Keywords: antioxidant, flavonoid, free radical, glutathione, oxidative stress, radiopharmaceutical, technesium-99m.

PENDAHULUAN

Pada era modern dengan perkembangan teknologi dan ilmu pengetahuan, terjadi perubahan pola hidup masyarakat yang berdampak buruk bagi kesehatan, seperti konsumsi makanan dengan nutrisi tidak seimbang, kurang olahraga dan istirahat, kebiasaan merokok dan minum-minuman beralkohol. Selain itu, kondisi lingkungan sekitar yang memburuk seperti banyaknya polusi juga akan menyebabkan penurunan kualitas hidup masyarakat dengan adanya penurunan produksi senyawa yang menjaga kondisi tubuh, yaitu antioksidan alami yang digunakan untuk menetralkan radikal bebas yang terbentuk akibat polusi udara, sumber radiasi, zat kimia berbahaya, dan pembentukan radikal bebas lainnya.

Radikal bebas didefinisikan sebagai atom atau molekul dengan satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan dan bersifat tidak stabil, berumur pendek, dan sangat reaktif untuk menarik elektron molekul lain dalam tubuh untuk mencapai stabilitas yang menyebabkan potensi kerusakan pada biomolekul dengan merusak integritas lipid, protein, dan DNA yang mengarah pada peningkatan stres oksidatif seperti penyakit *neurodegenerative*, diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, proses penuaan dini, bahkan kanker (Phaniendra, *et al.*, 2015). Sejak tahun 2015, sebanyak 8,8 juta pasien meninggal karena kanker dan menjadikannya penyebab kematian nomor 2 secara global (World Health Organization, 2017). Kanker terbentuk melalui

tahap perubahan sel normal menjadi sel kanker akibat mutasi yang disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya dipicu oleh senyawa *reactive oxygen species* (ROS), yang terbentuk di dalam tubuh.

Untuk mencegah terjadinya akumulasi radikal bebas yang dapat menyebabkan perkembangan penyakit kanker, diperlukan senyawa antioksidan untuk menetralkan, menurunkan dan menghambat pembentukan radikal bebas baru di dalam tubuh dengan menjadi pendonor elektron untuk radikal bebas sehingga menjadi elektron bebas dalam radikal bebas menjadi berpasangan dan menghentikan kerusakan dalam tubuh. Antioksidan dapat diproduksi secara endogen atau eksogen untuk membantu menetralkan radikal bebas yang terdapat dalam tubuh. Antioksidan endogen yang diproduksi oleh tubuh di antaranya glutathione, ubiquinone, dan asam urat. Sementara antioksidan eksogen yang bersifat lebih ringan di antaranya vitamin C, E, dan beta karoten (Rao & Moller, 2011).

Senyawa flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder golongan polifenol yang memiliki kemampuan berperan sebagai antioksidan dengan penangkalan senyawa radikal bebas. Banyak penelitian yang menunjukkan kemampuan flavonoid sebagai penangkal radikal bebas. Perkembangan terbaru menunjukkan adanya usaha penggunaan radiofarmaka dari senyawa golongan flavonoid yang digunakan sebagai penangkal radikal bebas dan sebagai deteksi dini adanya penyakit kanker dengan

dibuat sediaan radiofarmaka bertanda radionuklida teknesium-99m (^{99m}Tc) yang merupakan sediaan yang digunakan untuk melakukan diagnosa suatu penyakit.

RADIOFARMAKA

Radiofarmaka merupakan senyawa radioaktif yang digunakan untuk diagnosis dan terapi pengobatan berbagai penyakit manusia dengan adanya informasi anatomi dan fisiologi organ berdasarkan lokalisasi radiofarmaka di dalam organ yang diberikan atau kegunaan radiofarmaka tersebut dalam fungsi fisiologis organ. Terdapat 5 prinsip umum penggunaan radiofarmaka yaitu radiofarmaka memberikan informasi penting terkait penyakit yang tidak didapatkan dengan cara lain, rasio risiko atau manfaat merupakan faktor penentu dosis radiofarmaka, syarat utama penggunaan radiofarmaka adalah waktu optimum radiofarmaka di dalam tubuh, tipe radiasi yang diemisikan oleh radionuklida dipilih berdasarkan tujuan penggunaannya, dan harus adanya pertimbangan waktu paruh biologis dari radioaktif (Rajurkar, 2012).

TEKNESIUM-99m

Teknesium-99m adalah radionuklida yang banyak digunakan, dan merupakan pengembangan sebagai agen pencitraan yang paling diminati. Radiofarmaka Teknesium-99m yang diberikan secara sistemik dan menumpuk di organ atau jaringan yang sesuai dengan desain mereka. Agen pencitraan, agar efektif, harus tetap terjebak dalam target selama durasi tertentu, dan

di samping itu, pembersihan atau klirens *radiotracer* dari jaringan lain harus cepat. Jumlah radioaktivitas terakumulasi dalam jaringan target berkorelasi dengan fungsi jaringan, dan dengan demikian, status penyakit ditentukan. Karena itu, kualitas gambar tergantung pada sifat nuklir radionuklida, itu akumulasi di jaringan target, dan pembersihan dari daerah sekitarnya (Papagiannopoulou, 2017).

Aplikasi Teknesium-99m untuk prosedur diagnostik sudah terkenal di dunia, mulai dari diagnostis tiroid, studi perfusi, *scan* tulang, dan aplikasi diagnostik lainnya. Teknesium-99m yang berkembang pesat dikarenakan karakteristik yang menguntungkan yaitu waktu paruh yang pendek, energi yang dibutuhkan rendah, dan lebih ekonomis (Fahey & Stabin, 2014).

Teknesium-99m diproduksi dari reaktor nuklir sebagai produk fisi dari Uranium-235 yang diperkaya sebagai bahan bakarnya. Produk perlu diproses untuk proses pemurnian 99-Molibdat dari kotoran lain dengan cara sebagai berikut: isotop ^{99}Mo berada di dalam fasa air kemudian diserap ke dalam kolom alumina (Al_2O_3) yang tahan terhadap radiasi, lebih dikenal sebagai generator teknesium. Di dalam generator, teknesium-99m dielusi dengan menggunakan larutan saline steril untuk pemulihan dan akhirnya teknesium-99m dapat digunakan sebagai perteknat murni atau dikombinasikan dengan senyawa bertanda lainnya. Generator dapat digunakan beberapa kali seminggu dengan memasukkan larutan saline ke

dalam kolom 99Mo sampai aktivitas 99m-Teknesium yang terelusi sangat rendah dan tidak dapat digunakan untuk prosedur diagnostik (Hidayati & Hidayat, 2015)

RADIKAL BEBAS PEMICU STRES OKSIDATIF

Radikal bebas merupakan senyawa dengan elektron bebas dan bersifat tidak stabil, berumur pendek, dan sangat reaktif. Peningkatan produksi radikal bebas dan terjadinya penurunan pertahanan antioksidan dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel dan gangguan pada tubuh dengan menargetkan makromolekul penting seperti lipid, protein, dan asam nukleat. Stres oksidatif merupakan suatu keadaan yang terjadi ketika adanya produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang melebihi kapasitas dari sistem antioksidan seluler. ROS merupakan molekul kecil yang biasa diproduksi dari reaksi radikal yang memiliki kapasitas untuk berinteraksi secara cepat dengan struktur seluler. ROS biasanya sangat reaktif, waktu hidupnya pendek, dan tidak bisa bertransportasi ke jarak yang jauh di dalam tubuh organisme. ROS merusak struktur sel yang dekat dengan situs pembentukannya dan biasanya menyerang asam nukleat, protein, dan lipid dalam tubuh. ROS memainkan peran penting terjadinya perkembangan penyakit neurodegeneratif, inflamasi kronik, bahkan kanker (Ma, 2010). ROS umum termasuk radikal hidroksil (OH), superoksida (O_2^-), dan hidrogen peroksida (H_2O_2) (Rogers, *et al.*, 2014).

Efek stres oksidatif pada DNA berasal dari keterlibatan oksigen beberapa reaksi biokimia dan mengarah pada pembentukan zat *intermediet* yang berupa racun reaktif penyebab kerusakan DNA yang akan menyebabkan adanya mutasi dan berkembanglah penyakit kanker (Gupta, *et al.*, 2012). Sedangkan efek stres oksidatif pada protein dapat menyebabkan modifikasi protein oksidatif yang *reversible* maupun *irreversible*. Perubahan protein yang *irreversible* termasuk pada karbonilasi protein (Rao & Moller, 2011) yang sering dikaitkan dengan kerusakan oksidatif dan beberapa telah digunakan sebagai *biomarker* stress oksidatif pada proses penuaan dan beberapa penyakit. Perubahan protein yang *reversible* termasuk di dalamnya modifikasi protein sistein (Cai & Yan, 2013) untuk mencegah peristiwa tidak terduga seperti stroke dan serangan jantung.

Ketika oksigen oleh sel digunakan untuk menghasilkan energi sel, radikal bebas terbentuk sebagai produk samping dari pembentukan ATP oleh mitokondria hasil dari proses reduksi oksidasi seluler. Spesies ini memainkan peran ganda sebagai senyawa beracun dan bermanfaat, namun tingginya level ROS menghasilkan stres oksidatif dan merusak semua struktur sel. Diperlukan adanya oksidan dan antioksidan yang seimbang sebagai faktor penting dalam perkembangan kanker (Gupta, *et al.*, 2014).

FLAVONOID SEBAGAI SENYAWA ANTIOKSIDAN EKSOGEN

Flavonoid merupakan kelompok substansi alam dengan struktur fenol yang bervariasi dan banyak ditemukan di buah-buahan, sayur-sayuran, kulit kayu, akar, batang, bunga, teh, dan bagian tumbuhan lainnya. Flavonoid terbagi menjadi beberapa kelompok, yaitu kalkon, flavon, flavonol, dan isoflavon berdasarkan atom karbon pada cincin C yang mengikat cincin B serta derajat ketiak jenuhan dan oksidasi dari cincin C. (Panche, *et al.*, 2016)

Mekanisme kerja dari antioksidan untuk mengurangi senyawa radikal bebas adalah dengan menunda, mencegah, dan menghilangkan kerusakan oksidatif dari molekul target dengan pendinginan radikal bebas, perkhelatan logam, menurunkan kadar enzim yang membantu pembentukan radikal bebas, dan menstimulasi enzim antioksidan internal (Procházková, *et al.*, 2011).

Aktivitas flavonoid sebagai antioksidan didasarkan pada kemampuannya untuk secara langsung untuk mencari dan mengumpulkan spesies oksigen reaktif kemudian melakukan pengkhelatan radikal bebas dengan langsung

menyumbangkan atom hidrogen atau dengan transfer elektron tunggal (Procházková, *et al.*, 2011).

Mekanisme aksi flavonoid sebagai antioksidan eksogen lainnya adalah melalui pengkelatan elemen logam transisi karena flavonoid memiliki sifat pengkhelat, yang diaktifkan untuk mengikat ion logam pada tubuh manusia untuk mencegah mereka dapat diakses untuk oksidasi, seperti senyawa kuersetin yang digunakan untuk pengkhelatan ion logam yaitu Fe^{2+} dan Cu^{2+} yang berperan penting dalam formasi radikal bebas (Liu & Guo, 2015).

Flavonoid juga dapat bertindak sebagai inhibitor enzim yang berguna untuk pembentukan senyawa radikal bebas seperti xanthine oksidase, lipoksigenase, protein kinase C, dan siklooksigenase. Induksi enzim antioksidan endogen merupakan mekanisme aksi lainnya yang dimiliki flavonoid. Enzim metabolisme fase II (*UDP-glukuronosiltransferase*, *sulfotransferase*, *N-acetyltransferase*, *glutathione S-transferase* dan *methyltransferase*) adalah enzim yang paling defensif terhadap intraseluler xenobiotik (Procházková, *et al.*, 2011).

Tabel 1.1 Perbandingan Penggunaan Radiofarmaka Teknesium-99m Glutation dengan Teknesium-99m Flavonoid

Referensi	Tipe Radiofarmaka	Pengujian	Hasil
(Zainuddin & Sriyani, 2012)	Teknesium-99m-Glutation (Antioksidan Endogen)	Karakteristik Radiofarmaka	Kemurnian radiofarmaka $99,08 \pm 0,26\%$, muatan netral, lipofilisitas $\log (P) = 0,03 \pm 0,002$ dan ikatan dengan protein plasma $30,31 \pm 0,04\%$.
(Widyasari, <i>et al.</i> , 2019)	Teknesium-99m-Kuersetin	Karakteristik Radiofarmaka	Kemurnian radiokimia $98,94\% \pm 0,30\%$, pH 7, tidak bermuatan, dan lipofilisitas $\log (P) = 0,62 \pm 1,34\%$.

(Bernardo, <i>et al.</i> , 2001)	(Antioksidan Flavonoid) Teknesium-99m Rutin (Antioksidan Flavonoid)	Biodistribusi Radiofarmaka	Biodistribusi pada organ ginjal yang baik saat dilakukan pengujian terhadap tikus jantan.
-------------------------------------	---	-------------------------------	---

TEKNESIUM-99m GLUTATION

Untuk penggunaan enzim internal tubuh sebagai antioksidan yang dikombinasikan dengan isotop teknesium-99m telah ada di Indonesia bahkan telah dilakukan formulasi radiofarmaka teknesium-99m-glutation yang telah diteliti oleh (Baba, *et al.*, 1999) untuk diagnosis kanker karena senyawa glutation dapat membentuk kompleks khelat bersama teknesium-99m sebagai inti logam dengan teras oksi dalam bentuk tetradentat (2N, 2S) dari 2 molekul glutation. Glutation atau GSH adalah senyawa tripeptida alam terdiri dari glutamat, sistein, dan glisin yang berperan penting dalam detoksifikasi xenobiotik spektrum luas untuk melindungi sel. Ion-ion logam seperti teknesium-99m dapat membentuk kompleks khelat dengan GSH untuk diagnosis kanker leher dan kepala (Zainuddin & Sriyani, 2012).

Telah dilakukan produksi teknesium-99m-glutation yang kemudian dikarakterisasi dan didapatkan informasi berupa kemurnian radiofarmaka $99,08 \pm 0,26\%$, muatan netral, lipofilisitas $\log (P) = 0,03 \pm 0,002$ dan ikatan dengan protein plasma $30,31 \pm 0,04\%$. Stabilitas yang dimiliki oleh Teknesium-99m-glutation ini lebih dalam plasma dibandingkan disimpan pada suhu kamar (Zainuddin & Sriyani, 2012).

TEKNESIUM-99m-KUERSETIN

Kuersetin merupakan senyawa flavonoid yang termasuk dalam golongan flavonol dan banyak ditemukan dalam buah dan sayur seperti bawang bombai, tomat, apel, anggur (Panche, *et al.*, 2016). Kuersetin telah terbukti berpotensi sebagai produk alam yang berpotensi memiliki aktivitas antioksidan dengan menangkal radikal berupa superoksida anion dan hidroksil (Hosseinimehr, *et al.*, 2010) sehingga dapat digunakan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, prostat, kolon, bahkan paru-paru.

Kemampuan kuersetin yang dapat membentuk kompleks dengan agen logam pengkhelat dimanfaatkan oleh peneliti untuk ditandai dengan radioisotop teknesium-99m yang ketika dilakukan uji kemurnian didapatkan kemurnian radiofarmaka yang tinggi yaitu lebih dari 90%. Telah dilakukan uji biodistribusi teknesium-99m-kuersetin terhadap hewan percobaan mencit yang menunjukkan adanya potensi tinggi teknesium-99m-kuersetin sebagai media untuk mendeteksi adanya radikal bebas yang tinggi di dalam suatu organ. Untuk saat ini, tahapan pengembangan radioisotop teknesium-99m-kuersetin masih tahap lanjutan untuk dilakukan penelitian *in vivo* setelah diketahui beberapa karakteristik yang telah diketahui yaitu kemurnian radiokimia $98,94\% \pm 0,30\%$, pH 7,

tidak bermuatan, dan nilai lipofilisitas $\log (P) = 0,62 \pm 1,34\%$ (Widyasari, *et al.*, 2019).

TEKNESIUM-99m-RUTIN

Rutin merupakan senyawa flavonoid yang termasuk dalam golongan flavonol dan banyak ditemukan dalam buah dan sayur seperti bawang bombai, tomat, apel, anggur (Panche, *et al.*, 2016). Aktivitas antioksidan yang dimiliki senyawa rutin adalah dengan penangkalan ABTS, DPPH (1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl), serta nitrit oksida (Okoh, *et al.*, 2014).

Setelah dilakukan pelabelan senyawa rutin dengan menggunakan radioisotop teknesium-99m, didapatkan hasil biodistribusi pada organ ginjal yang baik saat dilakukan pengujian terhadap tikus jantan (Bernardo, *et al.*, 2001). Perlu dilakukan pengujian lanjutan dengan melihat kemurnian, karakteristik, dan pengujian *in vitro* serta *in vivo*.

SIMPULAN

Perkembangan penggunaan radiofarmaka menggunakan senyawa flavonoid untuk deteksi radikal bebas pemicu kanker akan terus berkembang. Namun untuk saat ini, penggunaan teknesium-99m-kuersetin merupakan pilihan utama yang bisa digunakan karena penelitian mengenai kuersetin sudah lebih maju dibandingkan senyawa flavonoid lain yang baru akan dikembangkan. Penggunaan senyawa flavonoid sebagai antioksidan eksogen untuk radiofarmaka lebih menguntungkan karena dapat diisolasi tanaman dibandingkan dengan senyawa endogen alami seperti glutathione yang harus

dilakukan sintesis terlebih dahulu sebelum dilakukan pelabelan dengan teknesium-99m.

DAFTAR PUSTAKA

- Baba, K. J., Moretti, P., Weinmann, R. S.-S. & Ercan, M. T., 1999. Tc-Glutathione Complex (Tc-GSH): Labelling, Chemical Characterization and Biodistribution in Rats. *Metal-Based Drugs*, 6(6), pp. 329-336.
- Bernardo, L. C., Oliveira, M. B. N., da Silva, C. R., & Bernardo-Filho, M., 2001. Rutin Labeled with Technetium-99M and its Biodistribution in Wistar Rats. *J. Labelled Cpd Radiopharm*, 44(1), pp. 5645-5647.
- Cai, Z. & Yan, L. J., 2013. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. *J Biochem Pharmacol Res*, Volume 1, pp. 15-26.
- Fahey, F. & Stabin, M., 2014. Dose Optimization in Nuclear Medicine. *Seminars in Nuclear Medicine*, 44(3), pp. 193-201.
- Gupta, R. K., Patel, A. K., Kumari, R., Chugh, S., Shrivastav, C., Mehra, S., & Sharma, A. N., 2012. Interactions between Oxidative Stress, Lipid Profile and Antioxidants in Breast Cancer: a Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13(12), pp. 6295-6298.
- Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Chaundhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, C., Gupta, P. K., & Pakuwal, U., 2014. Oxidative Stress and Antioxidants in Disease and Cancer: A Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Volume 15, pp. 4405-4409.
- Hidayati, N. R. & Hidayat, B., 2015. Application of ^{99m}Tc Radioisotope in Diagnostic Procedures and Internal Radiation Dose Estimation. *International Conference on Nuclear Energy Technologies and Sciences*, Volume 2016, pp. 134-143.

- Hosseinimehr, S. J., Ahmadi, A. & Taghvai, T., 2010. Preparation and Biodistribution Study of Technetium-99m-Labeled Quercetin as a Potential Radical Scavenging Agent. *J Radioanal Nucl Chem*, 283(3), pp. 563-566.
- Liu, Y. Z. & Guo, M. Q., 2015. Studies on Transition Metal-Quercetin Complexes Using Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Molecules*, Volume 20, pp. 8583-8594.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. & Chandra, N., 2010. Free Radicals, Antioxidants, and Functional foods: Impact on Human Health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), pp. 118-126.
- Ma, Q., 2010. Transcriptional Responses to Oxidative Stress: Pathological and Toxicological Implications. *Pharmacol Ther*, Volume 125, p. 376– 393.
- Okoh, S. O., Asekun, O. T., Familoni, O. B. & Afolayan, A. J., 2014. Antioxidant and Free Radical Scavenging Capacity of Seed and Shell Essential Oils Extracted from *Abrus precatorius* (L.). *Antioxidants*, Volume 3, pp. 278-287.
- Panche, A. N., Diwan, A. D. & Chandra, S. R., 2016. Flavonoids: an Overview. *J. Nutr. Sci*, 5(47), pp. 1-15.
- Papagiannopoulou, D., 2017. Technetium-99m Radiochemistry for Pharmaceutical Applications. *J. Label Compd Radiopharm*, Volume 60, pp. 502-520.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B. & Periyasamy, L., 2015. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J Clin Biochem*, 30(1), pp. 11-26.
- Procházková, D., Bousová, I. & Wilhelmová, N., 2011. Antioxidant and Prooxidant Properties of Flavonoids. *Fitoterapia*, 82(4), pp. 513-523.
- Rajurkar, N. S., 2012. Role of Radiopharmaceuticals in Diagnosis and Therapy. *Asian Journal of Chemistry*, 24(12), pp. 5450-5452.
- Rao, R. S. & Moller, I. M., 2011. Pattern of Occurrence and Occupancy of Carbonylation Sites in Proteins. *Proteomics*, Volume 11, pp. 4166-4173.
- Rogers, N. M. et al., 2014. Regulation of Soluble Guanylate Cyclase by Extracellular Thrombospondins: Implications for Blood Flow. *Frontiers in Physiology*, Volume 5, p. 134.
- Widyasari, E. M., M. E. Sriyani, I. Daruwati, I. Halimah, & W. Nuraeni., 2019. Karakteristik Fisiko-Kimia Senyawa Bertanda ^{99m}Tc-Kuersetin. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*, 20(1), pp. 9-18.
- World Health Organization, 2014. *Non Communicable Disease (NCD) Country Profiles, Indonesia*. [Online] Available at: http://www.who.int/nmh/countries/idn_en.pdf [Accessed 2 Juni 2017].
- Zainuddin, N. & Sriyani, M. E., 2012. Karakteristik Radiofarmaka ^{99m}Tc-Glutation. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*, 13(1), pp. 1-12.