

REVIEW: EFEK TANAMAN OBAT PADA BIODISTRIBUSI DAN RADIOLABELING SENYAWA RADIOFARMAKA

Gita Widi Setyowati, Holis Abdul Holik

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363 Telp. 022 7996200, Fax. 022 7796200

widigitaa3@gmail.com

Diserahkan 01/07/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Radiofarmaka merupakan salah satu modifikasi obat-obatan yang dapat digunakan sebagai agen terapi dan diagnostik pada beberapa penyakit. Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa radiofarmaka dapat dipengaruhi oleh adanya tanaman obat dalam tubuh. Hal-hal yang dapat dipengaruhi oleh tanaman obat, yaitu biodistribusi, *radiolabeling*, dan farmakokinetik dari radiofarmaka melalui interaksi antarobat dengan mekanisme yang berbeda-beda. Adanya tanaman obat dalam tubuh dapat mengubah biodistribusi, *radiolabeling*, dan penyerapan radiofarmaka dalam tubuh. Dengan perubahan tersebut dapat terjadi kesalahan diagnosis dan terapi. Dalam review ini, akan dijelaskan mengenai tanaman obat yang dapat memengaruhi biodistribusi, *radiolabeling*, dan penyerapan radiofarmaka dengan mekanisme yang berbeda. Dari beberapa penelitian yang ada, interaksi antarobat tersebut dapat berupa interaksi dengan protein dalam sel darah merah di situs pengikatan yang sama, aksi dengan ion perteknetat dan stannat, serta reaksi oksidasi dari sifat antioksidan tanaman obat. Tanaman obat tersebut dapat meningkatkan atau menurunkan biodistribusi, *radiolabeling*, dan penyerapan radiofarmaka dalam tubuh. Oleh karena itu, dibutuhkan pencegahan mengenai penggunaan radiofarmaka dengan tanaman obat yang bersamaan pada penerapan diagnosis maupun terapi.

Kata kunci: radiofarmaka, tanaman obat, biodistribusi, *radiolabeling*, dan penyerapan.

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals is a modification of drugs that can be used as a therapeutic agent and diagnostic in several diseases. Several studies shows that radiopharmaceuticals can altered by presence of herbal plants in the body. Things that can be changed by herbal plants, such as biodistribution, radiolabeling, and pharmacokinetics of radiopharmaceuticals through interactions with different mechanisms. The presence of herbal plants in the body can change biodistribution, radiolabeling, and uptake of radiopharmaceuticals in the body. With these changes there can be diagnostic errors and therapy. In this review, we will discuss herbs that can affect biodistribution, radiolabeling, and uptake of radiopharmaceuticals with different mechanisms. Several studies shows interactions with proteins in red blood cells at the same binding site, actions with perteknetate and stannous ions, and oxidation reactions from herbal antioxidants. Herbal plants can increase or decrease biodistribution, radiolabeling, and uptake of radiopharmaceuticals in the body. Therefore, it is necessary to consider the use of radiopharmaceuticals with herbs that are carried out during the application of the diagnosis and therapy.

Keywords: radiopharmaceuticals, herbal plants, biodistribution, radiolabeling, and uptake.

PENDAHULUAN

Obat-obatan yang mengandung radionuklida dapat disebut radiofarmaka. Radiofarmaka dapat dibagi menjadi dua subkelompok utama, yaitu diagnostik dan

terapi. Semua nuklida radioaktif akan mengalami peluruhan dengan waktu paruh dan mode peluruhan yang berbeda-beda. Hal ini menentukan jenis aplikasi radiofarmaka dalam bidang kedokteran nuklir (Sorensen, *et al.*,

2011). Radioisotop yang terkandung dalam radiofarmaka akan memancarkan sinar gamma untuk penggunaan diagnostik, sedangkan partikel alfa atau beta untuk penggunaan terapeutik (Landais, *et al.*, 2009).

Mekanisme kerja dari radiofarmaka yang digunakan untuk diagnosis dapat dilihat dari sebaran radiofarmaka yang berada di dalam tubuh. Radiofarmaka yang mencapai organ spesifik dapat mengeluarkan energi emisi. Energi emisi tersebut akan terdeteksi oleh alat diagnosis seperti kamera gamma, *Positron Emission Tomography* (PET), atau *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) (Levita dan Mutakin, 2015).

Obat tradisional merupakan salah satu pendekatan paling umum yang digunakan untuk pengobatan penyakit dan efeknya telah teruji dalam berbagai penelitian (Bahmani, *et al.*, 2013; Kooti, *et al.*, 2014; Lorigooini, *et al.*, 2015; Nasri, *et al.*, 2014; Shayganni, *et al.*, 2015). Obat tradisional dapat digunakan menjadi terapi yang efektif, murah, dan efisien untuk berbagai gangguan dan sering digunakan (Baharvard-Ahmadi, *et al.*, 2015; Bahmani, *et al.*, 2013; Kooti, *et al.*, 2016; Mahmoudian, *et al.*, 2016; Shabanian, *et al.*, 2017; Shiraniboroujeni, *et al.*, 2017; Tajmiriahi, *et al.*, 2012; and Yayangi, *et al.*, 2018). Dalam pengobatan tradisional, banyak pendekatan seperti aromaterapi, hipnoterapi, yoga, terapi pijat, penggunaan tanaman obat, dan lainnya. Pendekatan tersebut telah banyak digunakan dalam hal diagnosis dan terapi pasien (Hasanpour-Dehkordi, *et al.*, 2016; Shahbazi, *et al.*, 2016; Solati, 2016; Dehkordi, *et al.*, 2014; and Solati, *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian menunjukkan mengenai biodistribusi, *radiolabeling*, dan

farmakokinetik radiofarmaka dapat dimodifikasi oleh beberapa tanaman obat (Holanda, *et al.*, 2014; dan Kamal, *et al.*, 2018). Jika interaksi obat pada biodistribusi dan pelabelan tidak ditangani, kualitas gambar dalam pencitraan yang buruk dan misvisualisasi dalam tes menggunakan nuklir dapat menyebabkan misdiagnosis dengan kemungkinan keperluan untuk mengulang tes, sehingga dapat meningkatkan komplikasi radiasi pada pasien dan staf pekerja. Akibatnya masalah ini menyebabkan salah terapi pada pasien (Moreno, *et al.*, 2007).

PEMBAHASAN

Pengobatan herbal dengan menggunakan tumbuhan banyak digunakan di berbagai negara untuk terapi berbagai macam penyakit. Pada perkembangan ilmu pengetahuan saat ini, terdapat peningkatan cepat dalam konsumsi makanan alami seperti sayuran dan buah-buahan (Lin, *et al.*, 2009; Mangesha and Youan, 2010). Tanaman obat memiliki berbagai efek farmakologi, seperti antispasmodik, antimikroba, analgesik, antipiretik, koleretik, sitotoksik, hingga estrogenik (Potrick, *et al.*, 2010). Sehingga pengobatan herbal banyak digunakan dan dipercaya oleh masyarakat sebagai terapi penyakit yang diderita.

Radiofarmaka digunakan dalam kedokteran nuklir untuk diagnostik dan/atau terapi penyakit atau untuk mempelajari mengenai: (i) aliran darah, (ii) morfologi organ dan (iii) ketersediaan hayati dan metabolisme obat (Saha, 2010). Dalam kedokteran nuklir, interaksi antara ekstrak herbal dan radiofarmaka tidak sepenuhnya diketahui. Sehingga terdapat kemungkinan bahwa pasien

Suplemen Volume 17 Nomor 1

mengonsumsi sayur-sayuran dan buah-buahan tanpa mengetahui efek samping dari kandungan biologis dan/atau kimiawi dari sayur-sayuran dan buah-buahan tersebut (Messina, 2006).

Beberapa faktor fisika dan kimia dapat memengaruhi pengiriman obat dan penandaan radioaktif (*radiolabeling*) suatu senyawa kimia (Finn, *et al.*, 1991; Khosravian, *et al.*, 2018; Akbarian, *et al.*, 2017; Khosravian, *et al.*, 2016). Berbagai faktor tersebut seperti tingkat ion stannat dan oksidasi radiofarmaka, pemilihan antikoagulan, atau masalah yang mungkin timbul terkait dengan pasien (gangguan obat atau adanya penyakit lain) dapat mempengaruhi *radiolabeling* dan distribusi radiofarmaka (Sampson, 1996).

Biodistribusi dan pelabelan (Abreu, *et al.*, 2006) radiofarmaka juga dapat diubah oleh tanaman obat dalam berbagai cara, seperti interaksi dan persaingan ke situs pengikatan (*binding site*) antara tanaman obat dan *radiotracer* (Benarroz, *et al.*, 2008; Rocha, *et al.*, 2011). Hal ini dapat menyebabkan penyerapan yang berlebihan atau kurang dari radiofarmaka di dalam organ tertentu, sehingga menyebabkan kesalahan diagnosis atau interpretasi hasil (Bernardo-Filho, *et al.*, 2005; Holanda, *et al.*, 2005; Holanda, *et al.*, 2006).

Tabel 1: Efek tanaman obat terhadap *radiolabeling*, biodistribusi, dan penyerapan senyawa radiofarmaka

Sumber	Nama Tumbuhan/Senyawa Herbal dan turunannya	Desain Studi	Radionuklida	Jenis Pemberian	Hasil Uji Klinis/Praklinis
Cekic <i>et al</i> (2012)	<i>Achillea millefolium</i>	Eksperimental (in vivo)	^{131}I	Ekstrak metanol	Memiliki sifat antiestrogen dan agen gastroprotektif. Dapat dilakukan studi lanjut untuk menjadi agen terapi dan pencitraan pada pengobatan nuklir.
Ozkan <i>et al</i> (2013)	<i>Olea europea</i>	Eksperimental (in vivo dan in vitro)	^{131}I	Isolat (hidroksitirozol)	Memiliki efek potensial dalam penghambatan sel kanker pada lambung, usus besar, dan mengurangi risiko kanker pada kandung kemih. Memiliki efek terapi pada sel-sel kanker duodenum, prostat, payudara, dan kolon.
Cekic <i>et al</i> (2011)	<i>Brassica oleracea</i>	Eksperimental (in vivo)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH	Ekstrak	Penurunan persentase dosis yang disuntikkan per gram berat jaringan (%ID/g) terkhusus di ginjal. Tidak ada modifikasi pada pelabelan sel darah merah (RBC) dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ saat diberikan ekstrak brokoli.
Aleixo <i>et al</i> (2012)	<i>Ginkgo biloba</i>	Eksperimental (in vitro)	Na^{123}I	Ekstrak	Ekstrak dalam membran eritrosit dapat meningkatkan permeabilitas membran. Terdapat peningkatan radioaktivitas (%ATI) pada fraksi tidak larut plasma. Terdapat peningkatan radioaktivitas (%ATI) pada fraksi tidak larut protein sel darah. Pengikatan radioaktivitas pada fraksi tidak larut plasma tidak dipengaruhi oleh konsentrasi TCA.

Braga <i>et al</i> (2012)	<i>Baccharis trimera</i>	Eksperimental (in vitro)	^{99m}Tc	Ekstrak air	Pengikatan radioaktivitas pada fraksi tidak larut protein sel darah dipengaruhi oleh konsentrasi TCA. Pemberian ekstrak air dapat mengubah morfologi sel darah merah. Ekstrak <i>Baccharis trimera</i> memiliki sifat antioksidan. Pengikatan ekstrak <i>Baccharis trimera</i> dalam protein plasma di situs pengikatan yang sama dengan ^{99m}Tc dapat mengurangi pelabelan ^{99m}Tc dari konsitituen darah.
Uçar <i>et al</i> (2013)	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Eksperimental (in vivo)	^{99m}Tc -Koloid Sulfur (SC)	Ekstrak metanol	Zat atau metabolit ekstrak rosemary akan mengubah biodistribusi ^{99m}Tc-Koloid Sulfur. Sifat antioksidan ekstrak rosemary dapat mengganggu biodistribusi ^{99m}Tc-SC. Peningkatan serapan ^{99m}Tc-SC di hati.
Souza <i>et al</i> (2011)	<i>Cassia angustifolia</i>	Eksperimental (in vivo dan in vitro)	$\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dan ^{99m}Tc	Ekstrak air	Mengurangi persentase radioaktivitas per gram (%ATI/g) $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ di tiroid, hati, pankreas, paru-paru, dan darah. Ekstrak tidak mengubah radiolabeling konstituen darah.
Zora <i>et al</i> (2012)	<i>Passiflora incarnata</i>	Eksperimental (in vivo dan in vitro)	^{99m}Tc -DTPA	Sirup	Mengurangi penyerapan biodistribusi ^{99m}Tc-DTPA di ginjal. Mengurangi %ID/g ginjal tertentu.
Garcia-Pinto <i>et al</i> (2013)	<i>Matricaria recutita</i>	Eksperimental (in vivo dan in vitro)	$\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dan ^{99m}Tc	Ekstrak air	Persentase radioaktivitas pada serum dan sel darah dapat menurun. Mengurangi radioaktivitas pada kompartemen sel darah dan pada fraksi plasma yang tidak larut.

					Meningkatkan persentase radioaktivitas (%ATI) dalam lambung.
Holanda <i>et al</i> (2014)	<i>Annona muricata</i>	Eksperimental (in vivo dan in vitro)	^{99m}Tc -DMSA dan ^{99m}Tc -phytate	Larutan	Penurunan penyerapan radioaktivitas (%ATI/g) dalam kandung kemih, ginjal, dan darah.
Holanda <i>et al</i> (2009)	<i>Aloe vera</i>	Eksperimental (in vivo dan in vitro)	$\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$	Ekstrak air	Peningkatan persentase radioaktivitas per gram (%ATI/g) dalam darah, ginjal, lambung, hati, testis femur, dan tiroid, sehingga meningkatkan penyerapan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$.
Sabuncu <i>et al</i> (2014)	<i>Camellia sinensis</i>	Eksperimental (in vivo)	$\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dan ^{99m}Tc	Ekstrak etanol dan air	Radiolabeling dalam komponen darah tidak diubah tetapi mengurangi penyerapan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ oleh lambung, hati, dan prostat
Santos <i>et al</i> (2013)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Eksperimental (in vivo dan in vitro)	$\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dan ^{99m}Tc	Ekstrak air	Penurunan uptake radiofarmaka ditemukan di kandung kemih dan testis. Licorice menunjukkan efek pada biodistribusi natrium pertechnetate ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) pada tikus. Licorice tidak mengganggu radiolabeling konstituen darah Technetium-99m.
Neves <i>et al</i> (2013)	<i>Arctium lappa</i>	Eksperimental (in vivo)	$\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$	Ekstrak	Metabolit aktif yang dihasilkan dapat memengaruhi biodistribusi kompleks radioaktif $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$.
Tekin <i>et al</i> (2015)	<i>Lawsonia inermis</i>	Eksperimental (in vitro)	^{131}I	Isolat (lawsone)	Isolat memiliki potensi untuk terapi pada kulit. Memiliki potensi sebagai antikarsinogen pada sel kanker payudara dan kolorektal. Berpotensi menjadi penginduksi kerusakan oksidatif dan pensinyalan

					stres pada keratinosit manusia (HaCaT). Memiliki kemampuan berinteraksi dengan sel keratinosit yang signifikan. Memiliki potensi untuk terapi dan pencitraan karena penyerapannya yang sangat terlihat.
Dervis <i>et al</i> (2017)	Eugenol berasal dari <i>Syzygium aromaticum</i> , <i>Pimenta racemose</i> , dan <i>Cinnamomum verum</i>	Eksperimental (in vitro)	^{131}I	Ekstrak	
Toksoz <i>et al</i> (2012)	<i>Epigallocatechin gallate</i> (EGCG) berasal dari <i>Camellia sinensis</i>	Eksperimental (in vitro)	^{131}I	Larutan	EGCG meningkatkan radiolabeling di paru-paru, hati, pankreas, dan ginjal. Biodistribusi maksimum terlihat di paru-paru dan pankreas.
Frederico <i>et al</i> (2012)	<i>Coriandrum sativum</i>	Eksperimental (in vitro)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Ekstrak air	Ekstrak air dari sediaan komersial <i>C. sativum</i> menunjukkan bahwa tidak ada perubahan signifikan dalam distribusi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dalam kompartemen plasma dan sel darah. Sifat antioksidan dari beberapa zat terkandung dalam ekstrak <i>C. sativum</i>.
Enginar <i>et al</i> (2010)	<i>Papaver somniferum</i>	Eksperimental (in vivo)	^{131}I	Ekstrak	^{131}I-morfin terakumulasi sangat tinggi di dalam otak. ^{131}I-morfin memiliki stabilitas yang cukup untuk pemindaian diagnostik (<i>diagnostic scanning</i>).
Soares <i>et al</i> (2014)	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Eksperimental (in vivo)	$\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Ekstrak hidroalkohol	Hasil pelabelan ^{131}I-morfin tinggi. Pengobatan dengan mastruz pada tikus dengan osteoporosis tidak mengubah biodistribusi $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ dan menunjukkan beberapa hepatotoksitas.

Beberapa peneliti telah mempelajari distribusi radiofarmaka dalam kompartemen plasma dan sel darah, serta pengikatannya pada protein plasma (Gano, *et al.*, 1989; Benarroz, *et al.*, 2008). Perubahan pada biodistribusi dapat dipengaruhi dengan adanya senyawa kimia tertentu di ekstrak atau metabolit aktif yang mampu mengganggu biodistribusi radiobiokompleks yang terdapat dalam tubuh (Santos-Filho, *et al.*, 2007; Neves, *et al.*, 2013). Dengan adanya perubahan biodistribusi tersebut, terdapat kemungkinan adanya peningkatan atau penurunan penyerapan (uptake) senyawa radioisotope pada organ tertentu (Holanda, *et al.*, 2009). Sehingga dapat berdampak pada efek toksik pada organ tertentu (Soares, *et al.*, 2014).

Ekstrak tumbuhan dapat mengurangi pelabelan konstituen darah karena faktor-faktor berikut: (i) adanya senyawa oksidan yang dapat mengoksidasi SnCl_2 , (ii) adanya agen pengkelat yang dapat membentuk kompleks dengan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ dan SnCl_2 , (iii) modifikasi yang diinduksi dalam membran plasma dan (iv) persaingan antara ion karena situs pengikatan (*binding site*) yang sama (Benarroz, *et al.*, 2008; Gomes, *et al.*, 2002). Aktivitas pengkelat memiliki peran farmakokinetik penting dalam pelabelan dan bioavailabilitas penargetan radiofarmaka (Ray, *et al.*, 2013). Sedangkan agen antioksidan dan oksidan (yang menghasilkan interaksi kimia) pada tanaman obat dapat mengurangi pelabelan sel (Giani, *et al.*, 2007). Banyak tanaman obat memiliki senyawa dengan aktivitas antioksidan, seperti polifenol (de Oliveira, *et al.*, 2000). Sifat antioksidan tanaman obat dapat menghalangi aksi ion stannat dengan menghambat atau mengurangi oksidasi ion tersebut. Hal ini dapat

mengurangi pengikatan radiofarmaka dalam protein plasma (Abreu, *et al.*, 2006; Jesus, *et al.*, 2006). Pada oksidasi langsung dengan kehadiran agen oksidan atau pembentukan radikal bebas dapat mengoksidasi ion stannat (Giani, *et al.*, 2007).

Pelabelan radiofarmaka (*radiolabeling*) pada konstituen darah dapat memengaruhi morfologi dari sel darah, seperti morfologi sel darah merah dapat diubah dengan adanya ekstrak air *Baccharis trimera* serta pelabelan konstituen darah dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (19). Selain itu, *radiolabeling* pada ekstrak tumbuhan juga dapat dimanfaatkan sebagai agen terapi dan pencitraan (Ozkan, *et al.*, 2013), seperti pada ekstrak *Achillea millefolium* dengan ^{131}I atau radioisotope iodium lainnya dapat menjadi pilihan terapi yang menjanjikan (Cekic, *et al.*, 2012). Selain itu, *radiolabeling* pada tumbuhan juga berperan dalam penegakkan diagnosis, seperti pada ^{131}I -morfin dapat diterapkan dalam diagnosis gangguan pada otak (Holanda, *et al.*, 2010).

Oleh karena itu, perlu dilakukan tindakan pencegahan dalam penggunaan radiofarmaka diagnostik maupun terapi ketika pasien secara bersamaan menggunakan obat-obatan herbal agar tidak terjadi kesalahan diagnosis dan/atau pengulangan pengujian dalam kepentingan penggunaan dengan radiofarmaka.

SIMPULAN

Pada beberapa penelitian didapat bahwa tanaman obat dapat meningkatkan atau menurunkan biodistribusi, *radiolabeling*, dan penyerapan radiofarmaka dalam tubuh. Hal ini dapat dipengaruhi oleh interaksi dengan protein dalam sel darah merah, adanya ion

pertechnetate dan stanat, serta sifat antioksidan dari tanaman obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada Holis Abdul Holik selaku dosen pembimbing dan Rizky Abdullah selaku dosen mata kuliah metodologi penelitian sehingga review ini dapat diselesaikan dengan baik.

REFERENSI

- Abreu, P. R., Almeida, M. C., Bernardo, R. M., Bernardo, L. C., Brito, L. C., Garcia, E. A., *et al.* 2006. Guava extract (*Psidium guajava*) alters the labeling of blood constituents with technetium-99m. *Journal of Zhejiang University Science B*. 7(6): 429-35.
- Akbarian, S., Sojoodi, J., Monnavari, F., Heidari, H., Khosravian, P., Javar, H. A., *et al.* 2017. Nano conjugated PLGA Chlorambucil: synthesis in vitro anti non-Hodgkin's lymphoma cellular assay. *Letters in Drug Design and Discovery*. 14(7): 827-36.
- Aleixo, L. C. M., Moreno, S. R. F., Freitas, Rd. S., Thomaz, H., Santos-Filho, S. D., and Bernardo-Filho, M. 2012. *Ginkgo biloba* extract alters the binding of the sodium [^{123}I] iodide (Na^{123}I) on blood constituents. *Applied Radiation and Isotopes*. 70: 59-62.
- Baharvand-Ahmadi, B., Bahmani, M., Naghdi, N., Saki, K., Baharvand-Ahmadi, S., and Rafieian-Kopaei, M. 2015. Medicinal plants used to treat infectious and non-infectious diseases of skin and skin appendages in city of Urmia, northwest Iran. *Der Pharmacia Lettre*. 7(11): 189-96.
- Bahmani, M., Abbasi, J., Mohsenzadegan, A., Sadeghian, S., and Ahangaran, M. G. 2013. *Allium sativum* L.: the anti-immature leech (*Limnatis nilotica*) activity compared to niclosomide. *Comp Clin Pathol*. 22: 165-68.
- Bahmani, M., Vakili-Saatloo, N., Gholami-Ahangaran, M., Karamati, S. A., Banihabib, EK., Hajigholizadeh, Gh., *et al.* 2013. A comparison study on the anti-leech effects of onion (*Allium cepa* L.) and ginger (*Zingiber officinale*) with levamisole and triclabendazole. *J HerbMed Pharmacol*. 2(1): 1-3.
- Benarroz, M. O., Fonseca, A. S., Rocha, G. S., Frydman, J. N., Rocha, V. C., Pereira, M. O., *et al.* 2008. *Cinnamomum zeylanicum* extract on the radiolabelling of blood constituents and the morphometry of red blood cells: in vitro assay. *Appl. Radiat. Isot.* 66: 139-46.
- Benarroz, M. O., Rocha, G. S., Pereira, M. O., Geller, M., Fonseca, A. S., Presta, G. A., Bernardo-Filho, M. 2008. Effects of *Cinnamomum zeylanicum* treatment on radiolabeling of blood constituents, and morphology of red blood cell in Wistar rats. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 51: 143-149.
- Bernardo-Filho M, Santos-Filho SD, Moura EG, Maiworm AI, Orlando MMC, Penas ME, Cardoso VN, Bernardo LC, Brito LC. Drug interaction with radiopharmaceuticals: a review. *Braz Arc Biol Technol*. 2005; 48: 13-27.
- Braga, A. C. S., Gomes, M. L., Santos, Jd. S., Oliveira, J. Fd., Machado, E. F., Oliveira, M. P., Santos-Filho, S. D., and Bernardo-Filho, M. 2012. Alteration of the labeling of blood constituents with technetium-99m and the morphology of red blood cells by *Baccharis trimera* extract. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 6(4): 228-34.
- Cekic, B., Kilear, A. Y., Muftuler, F. Z. B., Unak, P., and Medine, E. I. 2012. Radiolabeling of methanol extracts of yarrow (*Achillea millefolium* l) in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 27(5): 294-300.
- Cekic, B., Muftuler, F. Z. B., Kılcar, A. Y., Ichedef, C., and Unak, P. 2011. Effects of broccoli extract on biodistribution and labeling blood components with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 26(5): 339-45.
- de Oliveira, J. F., Braga, A. C., de Oliveira, M. B., Avila, A. S., Caldeira-de-Araujo, A., Cardoso, V. N., *et al.* 2000. Assessment of the effect of *Maytenus ilicifolia* (*Espinheira santa*) extract on the labeling of red blood cells and

- plasma proteins with technetium-99m. *Journal of Ethnopharmacology*. 72(1-2): 179-84.
- Dehkordi, K. S., Nikfarjam, M., and Sanaei, S. 2014. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction training and drug therapy on quality of life in patients with irritable bowel syndrome in Shahrekord. *Life Science Journal*. 11(9): 445-9.
- Dervis, E., Kilcar, A. Y., Medine, E. I., Tekin, V., Cetkin, B., Uygur, E., *et al.* 2017. *In vitro* incorporation of radioiodinated eugenol on adenocarcinoma cell lines (Caco2, MCF7, and PC3). *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 32(3): 75-81.
- Enginar, H., Unak, P., Yurt-Lambrecht, F., Muftuler, F. Z. B., Seyitoglu, B., Yurt, A., Yolcular, S., Medine, I., and Bulduk, I. 2010. Radiolabeling of morphine with ¹³¹I and its biodistribution in rats. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 25(4): 409-16.
- Finn, R., Cheung, N. K., Divgi, C., St Germain, J., Graham, M., Pentlow, K., *et al.* 1991. Technical challenges associated with the radiolabeling of monoclonal antibodies utilizing short-lived, positron emitting radionuclides. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation Part B. Nuclear Medicine and Biology*. 18(1): 9-13.
- Frederico, E. H. F. F., Carmo, F. Sd., Diniz, C. L., Dantas, M. P., Amorim, Ld. F., Santos-Filho, S. D., and Bernardo-Filho, M. 2012. Influence of an aqueous extract of *Coriandrum sativum* leaves on the labeling of blood constituents with technetium-99m and determination of some of its physical parameters. *Journal of Medicinal Plants Research*. 6(44): 5651-7.
- Gano, L., Patri'cio, L., and Castanheira, I. 1989. Radiopharmaceuticals for renal studies: evaluation of protein binding. *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 132: 171-178.
- Garcia-Pinto, A. B., Santos-Filho, S. D., Carvalho, J. J., Pereira, M. J. S., Fonseca, A. S., and Bernardo-Filho, M. 2013. *In vitro* and *in vivo* studies of an aqueous extract of *Matricaria recutita* (German chamomile) on the radiolabeling of blood constituents, on the morphology of red blood cells and on the biodistribution of the radiopharmaceutical sodium pertechnetate. *Pharmacognosy Magazine*. 9(Suppl 1): S49-S56.
- Giani, T. S., de Paoli, S., Presta, G. A., Maiworm, A. I., Santos, S. D., Brandao, J., *et al.* 2007. An extract of a formula used in the Traditional Chinese Medicine (Buzhong Yi Qi Wan) alters the labeling of blood constituents with technetium-99m. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 50: 111-6.
- Gomes, M. L., Oliveira, M. B. N., and Bernardo-Filho, M. 2002. Drug interaction with radiopharmaceuticals: effect on the labeling of red blood cells with technetium-99m and on the bioavailability of radiopharmaceuticals. *Braz. Arch. Biol. Technol*. 45: 143-9.
- Hasanpour-Dehkordi, A., Jivad, N., and Solati, K. 2016. Effects of yoga on physiological indices, anxiety and social functioning in multiple sclerosis patients: A randomized trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 10(6): VC01-VC5.
- Holanda, C. M. C. X., Leite, R. C. H., Catanho, M. T. J. A., Souza, G. M. L., Bernardo-Filho, M. 2005. The effect of glucantime TM on the labeling of blood constituents with technetium99m. *Acta Cir Bras*. 20(suppl.1): 126-30.
- Holanda, C. M. C. X., Leite, R. C. H., Nunes, R. A. S., Oliveira, H. A., Catanho, M. T. J. A., Souza, G. M. L., Bernardo-Filho, M. 2006. Effect of antimalarial drugs on the bioavailability of the methylenediphosphonic acid labeled with technetium99m (99mTc-MDP) in Wistar rats. *Braz Arch Biol Technol*. 49: 207-14.
- Holanda, C. M., Barbosa, D. A., Demeda, V. F., Bandeira, F. T., Medeiros, H. C., Pereira, K. R., *et al.* 2014. Influence of *Annona muricata* (soursop) on biodistribution of radiopharmaceuticals in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 29(3): 145-50.
- Holanda, C. M., Costa, M. B., Silva, N. C., Silva, M. F., Barbosa, V. S., Silva, R. P., *et al.* 2009. Effect of an extract of *Aloe vera* on the biodistribution of

- sodium pertechnetate ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 24(5): 383-6.
- Jesus, L. M., Abreu, P. R., Almeida, M. C., Brito, L. C., Soares, S. F., de Souza, D. E., *et al.* 2006. A propolis extract and the labeling of blood constituents with technetium-99m. *Acta Biologica Hungarica*. 57(2): 191-200.
- Kamal, R., Chadha, V. D., and Dhawan, D. K. 2018. Physiological uptake and retention of radiolabeled resveratrol loaded gold nanoparticles ($(99\text{m})\text{Tc}$ -Res-AuNP) in colon cancer tissue. *Nanomedicine*. 14(3): 1059-71.
- Khosravian, P., Ardestani, M. S., Khoobi, M., Ostad, S. N., Dorkoosh, F. A., Javar, H. A., *et al.* 2016. Mesoporous silica nanoparticles functionalized with folic acid/methionine for active targeted delivery of docetaxel. *OncoTargets and Therapy*. 9: 7315-30.
- Khosravian, P., Khoobi, M., Ardestani, M. S., Daryasari, M. P., Hassanzadeh, M., Ghasemi-Dehkordi, P., *et al.* 2018. Enhancement antimicrobial activity of clarithromycin by amine functionalized mesoporous silica nanoparticles as drug delivery system. *Letters in Drug Design and Discovery*. 15(7): 787-95.
- Kooti, W., Ghasemiboroon, M., Ahangarpour, A., and Zamani, M. 2014. The effect of hydro-alcoholic extract of celery on male rats in fertility control and sex ratio of rat offspring. *J Babol Univ Med Sci*. 16(4): 43-9.
- Kooti, W., Hasanzadeh-Noohi, Z., Sharafi-Ahvazi, N., Asadi-Samani, M., and Ashtary-Larky, D. 2016. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chin J Nat Med*. 14(10): 732-45.
- Landais, P., Méresse, V., and Ghislain, J. C. 2009. Evaluation and validation of diagnostic tests for guiding therapeutic decisions. *Thérapie*. 64(3): 195-201.
- Levita, J., dan Mutakin. 2015. *Radioiodinasi pada Pembuatan Radiofarmaka*. Yogyakarta: Deepublish. 4p.
- Lin, J., Kamat, A., Gu, J., Chen, M., Dinney, C. P., Forman, M. R., Wu, X. F. 2009. Dietary intake of vegetables and fruits and the modification effects of GSTM1 and NAT2 genotypes on bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 18(7): 2090-7.
- Lorigooini, Z., Ayatollahi, S. A., Amidi, S., and Kobarfard, F. 2015. Evaluation of anti-platelet aggregation effect of some *Allium* species. *Iran J Pharm Res*. 14: 1225-31.
- Mahmoudian, S. M., Asadi-Samani, M., Rouhi-Boroujeni, H., and Banitalebi-Dehkordi, M. 2016. Phytopharmacology and phytotherapy of regulatory T cells: a new approach to treat multiple sclerosis. *Der Pharm Lett*. 8(3): 215- 20.
- Mengesha, A. E., and Youan, B. C. 2010. Anticancer activity and nutritional value of extracts of the seed of *glinus iotoides*. *J Nutr Vitaminol*. 56: 311-8.
- Messina, B. A. 2006. Herbal supplements: facts and myths – talking to your patients about herbal supplements. *J Perianesth Nurs*. 21: 268-78.
- Moreno, S. R., Silva, A. L., Dire, G., Honeycut, H., Carvalho, J. J., Nascimento, A. L., *et al.* 2007. Effect of oral ingestion of an extract of the herb *Uncaria tomentosa* on the biodistribution of sodium pertechnetate in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 40(1): 77-80.
- Nasri, H., Tavakoli, M., Ahmadi, A., Baradaran, A., Nematbakhsh, M., and Rafieian-Kopaei, M. 2014. Ameliorative effect of melatonin against contrast media induced renal tubular cell injury. *Pak J Med Sci*. 30(2): 261-65.
- Neves, Rd. F., Moreno, S. R. F., Nascimento, A. L., Carvalho, J. Jd., Feliciano, G. D., Santos-Filho, S. D., Neves, P. Rd. C., Neves, Rd. F., Medeiros, Ad. C., and Bernardo-Filho, M. 2013. Effect of oral ingestion of an *Arctium lappa* extract on the biodistribution of the radiopharmaceutical sodium pertechnetate in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 7(42): 2801-6.
- Ozkan, M., Muftuler, F. Z. B., Kilcar, A. Y., Medine, E. I., and Unak, P. 2013. Isolation of hydroxytyrosol from olive leaves extract, radioiodination and investigation of bioaffinity using *in vivo/in vitro* methods. *Radiochim. Acta*. 101: 585-93.

- Potrich, F. B., Allemand, A., Silva, L. M., Santos, A. C., Baggio, C. H., Freitas, C. S., Mendes, D. A. G. B., Andre, E., Werner, M. F. P., Marques, M. C. A. 2010. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L.: involvement of the antioxidant system. *J Ethnopharmacol.* 130: 85-92.
- Ray, B. S., Pullambhatla, M., Foss, C. A., Falk, A., Byun, Y., Nimmagadda, S., *et al.* 2013. Effect of chelators on the pharmacokinetics of (99m)Tc-labeled imaging agents for the prostate-specific membrane antigen (PSMA). *Journal of Medicinal Chemistry.* 56(15): 6108-21.
- Rocha, S. G., Pereira, M. O., Benarroz, M. O., Frydman, J. N. G., Rocha, V. C., Pereira, M. J., Fonseca, A. S., Medeiros, C. A., Bernardo-Filho, M. 2011. Sucralose sweetener in vivo effects on blood constituents radiolabeling, red blood cell morphology and radiopharmaceutical biodistribution in rats. *Appl Radiat Isot.* 69: 46-51.
- Sabuncu, B., Muftuler, F. Z. B., Kilcar, A. Y., Cekic, B., Ucar, E., and Unak, P. 2014. Interaction between green tea extract and Tc-99m-pertechnetate on in vivo distribution. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* 300(3): 1021-6.
- Saha, G. B., 2010. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, 6th edn. New York: Springer-Verlag.
- Sampson, C. B. 1996. Complications and difficulties in radiolabeling blood cells: a review. *Nuclear Medicine Communications.* 17(8): 648-58.
- Santos, R. R. Md., Carmo, F. Sd., Frederico, E. H. F. F., Dantas, M. P., Santos-Filho, S. Dd., and Bernardo-Filho, M. 2013. Effects of licorice (*Glycyrrhiza uralensis* F.) commercial extract on the biodistribution of the radiopharmaceutical sodium pertechnetate, radiolabeling of blood constituents and on some biochemical parameters in Wistar rats. *Journal of Medicinal Plants Research.* 7(35): 2590-6.
- Santos-Filho, S. D., Maiworm, A. I., Presta, G. A., Paoli, S., Giani, T. S., and Bernardo-Filho, M. 2007. Aqueous extract of the medicinal plant *Mentha crispera* alters the biodistribution of the radiopharmaceutical sodium pertechnetate in Wistar rats. *Med Chem Res.* 16: 23.
- Shabanian, G., Heidari-Soureshjani, S., Rafieian-Kopaei, M., Saadat, M., and Shabanian, M. 2017. Therapeutic effects of *Quercus persica* L. fruit skin on healing of second-degree burn wounds in animal model. *Journal of Zanzan University of Medical Sciences and Health Services.* 25(113): 81-92.
- Shahbazi, K., Solati-Dehkordi, K., and Dehkordi, A. H. 2016. Comparison of hypnotherapy and standard medical treatment alone on quality of life in patients with irritable bowel syndrome: a randomized control trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 10(5): OC01-OC4.
- Shayganni, E., Bahmani, M., Asgary, S., and Rafieian-Kopaei, M. 2015. Inflammaging and cardiovascular disease: management by medicinal plants. *Phytomedicine.* doi:10.1016/j.phymed.2015.11.004.
- Shirani-Boroujeni, M., Heidari-Soureshjani, S., and Keivani Hafshejani, Z. 2017. Impact of oral capsule of *Peganum harmala* on alleviating urinary symptoms in men with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *Journal of Renal Injury Prevention.* 6(2): 127-31.
- Soares, C. D., Trindade, S. R. P., Sampaio, T. B. M., Neto, C. Gd. T., Carvalho, R. Ad., Carvalho, M. G. Fd., Marques, M. M., Rêgo, A. C. M., Araújo-Filho, I., and Medeiros, A. C. 2014. Biodistribution of sodium pertechnetate and biochemical parameters in experimental osteoporosis in rats treated with extract of *Chenopodium ambrosioides* L. (mastruz). *J Surg Cl Res.* 5(1): 12-9.
- Solati, K. 2016. Effectiveness of cognitive-behavior group therapy, psycho-education family, and drug therapy in reducing and preventing recurrence of symptoms in patients with major depressive disorder. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences.* 9(4): 3414-8.

- Solati, K., Mousavi, M., Kheiri, S., and Hasanpour-Dehkordi, A. 2017. The effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy on psychological symptoms and quality of life in systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial. *Oman Medical Journal*. 32(5): 378-85.
- Sorensen, B. S., Overgaard, J., and Bassler, N. 2011. In vitro RBE-LET dependence for multiple particle types. *Acta Oncol*. 50: 757-62.
- Souza, D. E., Pereira, M. O., Bernardo, L. C., Carmo, F. S., Fonseca, Ad. Sd., and Bernardo-Filho, M. 2011. An experimental model to study the effects of a senna extract on the blood constituent labeling and biodistribution of a radiopharmaceutical in rats. *Clinics*. 66(3): 483-6.
- Tajmirriahi, M., Sohelipour, M., Basiri, K., Shaygannejad, V., Ghorbani, A., and Saadatnia, M. 2012. The effects of sodium valproate with fish oil supplementation or alone in migraine prevention: a randomized single-blind clinical trial. *Iran J Neurol*. 11(1): 21-4.
- Tekin, V., Muftuler, F. Z. B., Guldu, O. K., Kilcar, A. Y., Medine, E. I., Yavuz, M., Unak, P., and Timur, S. 2015. Biological affinity evaluation of *Lawsonia inermis* origin Lawsone compound and its radioiodinated form via in vitro methods. *J Radioanal Nucl Chem*. 303(1): 701-8.
- Toksoz, F., Demir, I., Bayrak, E., Kocagozoglu, G., Onursal, M., Karademir, G., *et al.* 2012. Radiolabeling of EGCG with I-131 and biodistribution in rats. *Medicinal Chemistry Research*. 21(2): 224-8.
- Uçar, E., Teksöz, S., İçhedef, C., Kılçar, A. Y., and Ünak, P. 2013. Effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extract on the biodistribution of ^{99m}Tc sulphur colloid and on the radiolabeled blood constituents. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 23(1): 182-5.
- Yavangi, M., Rabiee, S., Nazari, S., Farimani-Sanoee, M., Amiri, I., Bahmanzadeh, M., *et al.* 2018. Comparison of the effect of oestrogen plus *Foeniculum vulgare* seed and oestrogen alone on increase in endometrial thickness in infertile women. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 12(1): QC01-QC4.
- Zora, H., Muftuler, Z. F. B., Demir, I., Kilcar, A. Y., İçhedef, C., and Unak, P. 2012. Effect of a plant origin drug on the biodistribution of Tc-99m-DTPA in Wistar albino rats. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 22(2): 344-9.