

REVIEW: ^{99m}Tc TEKNESIUM DAN KHELATOR DWIFUNGSI SEBAGAI AGEN RADIOFARMAKA TARGET SPESIFIK

Arini Nurhaqiqi Aminudin, Holis Abdul Holik

Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
arini17003@mail.unpad.ac.id
diserahkan 16/07/2021, diterima 17/03/2022

ABSTRAK

^{99m}Tc adalah radioisotop pemancar sinar gamma yang memiliki karakteristik optimal untuk digunakan dalam kedokteran nuklir. Diketahui waktu paruhnya 6.02 jam dengan E_γ sebesar 140 keV, mode peluruhan IT 100%. Produksi ^{99m}Tc dilakukan menggunakan generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. ^{99m}Tc dielusi dari generator dalam bentuk larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$. Saat ini lebih dari 80% radiofarmaka diagnostik yang digunakan pada klinik di seluruh dunia mengandung ^{99m}Tc . Secara umum penggunaan ^{99m}Tc dilakukan pada diagnosis onkologi, kardiologi, dan scan tulang, serta imaging fungsi organ seperti ginjal, hati, otak, dan paru-paru. Pada aplikasinya, radiofarmaka ^{99m}Tc seringkali dikonjugasi dengan khelator dwifungsi dimana yang paling umum adalah dengan HYNIC, DTPA, dan MAG_3 . HYNIC lebih unggul dalam aspek biodistribusi dan efisiensi, sementara DTPA memiliki waktu penyerapan yang paling cepat diantara ketiganya.

Kata Kunci: Radiofarmaka, Teknesium-99m, Khelator Dwifungsi Teknesium-99m

ABSTRACT

^{99m}Tc is a gamma-emitting radioisotope that has optimal properties for use in nuclear medicine. Given a half-life of 6.02 hours with E_γ of 140 keV, 100% IT decay mode. ^{99m}Tc production is carried out using a $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$ generator. ^{99m}Tc is eluted from the generator in the form of a $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ solution. Thus, more than 80% of the diagnostic radiopharmaceuticals used in clinics worldwide contain ^{99m}Tc . In general, the use of ^{99m}Tc is carried out in the diagnosis of oncology, cardiology, and bone scans, as well as imaging of organ functions such as kidneys, liver, brain, and lungs. In its application, ^{99m}Tc radiopharmaceuticals have been conjugated with a dual-function chelator, the most common of which are HYNIC, DTPA, and MAG_3 . HYNIC is superior in terms of biodistribution and efficiency, while DTPA has the fastest absorption time of the three.

Keywords: Radiopharmaceuticals, $^{99m}\text{Technetium}$, Bifunctional Chelator

PENDAHULUAN

Radiofarmaka merupakan formulasi farmasi yang terdiri dari zat radioaktif yaitu radioisotop dan molekul berlabel radioisotop (Debnath *et.al.*, 2016). Radioisotop memancarkan radiasi sinar gamma untuk penggunaan diagnostik serta partikel alfa atau beta untuk penggunaan terapeutik (Sarko *et.al.*, 2012).

Pada praktik kedokteran nuklir 95% radiofarmaka digunakan untuk kegiatan diagnosis,

agen pencitraan diagnostik non-invasif sebagai sumber informasi penunjang terkait fungsi dan struktural organ serta jaringan yang sakit. Dalam kondisi ini, radiofarmaka tidak memiliki efek farmakologis karena digunakan dalam jumlah pelacak sehingga berbeda dengan obat konvensional yang memiliki hubungan dosis-respons. Radiofarmakapun digunakan sebagai terapi seperti pada kanker, rheumatoid arthritis, dan sebagai pereda nyeri (Debnath *et.al.*, 2016).

Isotop yang paling umum digunakan dalam radiofarmaka adalah radioaktif halogen dan lantanida. Sementara itu, radionuklida metalik berlabel adalah yang paling ideal diaplikasikan dalam kedokteran nuklir karena ketersediaan dan karakteristiknya. Adapun pemilihan radionuklida dilakukan berdasarkan sifat fisik dan kimianya yaitu waktu paruh, jenis peluruhan, tipe emisi yang berhubungan dengan energi, ketersediaan dan harganya (Sarko *et.al.*, 2012).

Agen khelator dwifungsi (*Bifunctional Chelating Agent*-BCA) adalah zat yang mampu melakukan pengkelatan logam dan berikatan dengan senyawa yang aktif secara biologis tanpa mempengaruhi protein atau peptida. Agen ini digunakan untuk membentuk hubungan yang stabil antara radiometal dengan bagian pembawa dari radiofarmaka. Desain khelator dwifungsi harus mempertimbangkan dampak dari khelat radiometal terhadap keadaan biologis dari target spesifiknya (Sarko *et.al.*, 2012).

Terdapat dua cara untuk memberi label biomolekul dengan BCA yaitu pra-pelabelan (pendekatan *chelate preformed*) dan pasca-pelabelan (pelabelan tidak langsung). Pra-pelabelan melibatkan pengikatan radiometal dengan BCA, diikuti dengan penambahan kompleks tersebut ke biomolekul. Metode ini terlalu rumit untuk diaplikasikan pada rutinitas dalam praktik medis. Sebaliknya, pelabelan pasca umum digunakan dalam praktik medis. Pelabelan ini diawali dengan penyiapan sebuah konjugat dari biomolekul dan sebuah BCA, setelah itu ia diikatkan ke radiometal yang tereduksi (Maruk *et.al.*, 2011).

^{99m}Tc adalah radioisotop pemancar positron yang memiliki karakteristik optimal untuk digunakan dalam kedokteran nuklir. Diketahui waktu paruhnya 6.02 jam dengan E_γ sebesar 140 keV, mode peluruhan IT 100%. Produksi ^{99m}Tc

dilakukan menggunakan generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. ^{99m}Tc dielusi dari generator dalam bentuk larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$. Maka lebih dari 80% radiofarmaka diagnostik yang digunakan di klinik di seluruh dunia mengandung ^{99m}Tc (Maruk *et.al.*, 2011). Secara umum penggunaan ^{99m}Tc dilakukan pada diagnosis onkologi, kardiologi, dan scan tulang, serta imaging fungsi organ seperti ginjal, hati, otak, dan paru-paru (Debnath *et.al.*, 2016). Contohnya adalah pemakaian ^{99m}Tc -EC untuk pencitraan kanker kepala dan leher (Ginat *et al.*, 2017) serta skintigrafi fungsi ginjal dan perfusi (Danileczuk, 2020). Lalu penggunaan ^{99m}Tc -pertechnetate pada deteksi *ectopic gastric mucosa* (EGM) (Hosseinnezhad, 2014).

METODE

Penulisan review artikel ini dilakukan dengan cara pencarian literatur menggunakan Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci “Bifunctional chelator for ^{99m}Tc ”, “ ^{99m}Tc -DTPA”, “ ^{99m}Tc -MAG3”, dan “ ^{99m}Tc -HYNIC”. Data primer diperoleh dari jurnal internasional dan jurnal nasional yang diterbitkan 10 tahun terakhir.

HASIL

Hasil penelusuran pustaka pada Google Scholar dan PubMed menggunakan kata kunci “Bifunctional chelator for ^{99m}Tc ” didapatkan sebanyak enam khelator dwifungsi diantaranya Hydrazinenicotinic acid (HYNIC), bis(hydroxamamide) derivative [C3(BHam)2], diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), mercaptoacetyl triglycine (MAG3), Tricarbonyl Glycine Oligomers, dan peptida Gly-(D) Ala-Gly-Gly seperti tercantum pada Tabel 1.

PEMBAHASAN

Agen Khelator Dwifungsi Teknesium-99m (^{99m}Tc)

Tabel 1. Fungsi dan Target Spesifik Berbagai Khelator Dwifungsi ^{99m}Tc sebagai Radiofarmaka

Khelator dwifungsi	Radiofarmaka	Fungsi dan Target Spesifik	Sumber
HYNIC	^{99m}Tc -HYNIC-(<i>tricine</i> /EDDA)-FROP <i>peptide</i>	Diagnosis dan terapi tumor payudara pada MCF-7	(Ahmadpour <i>et al</i> , 2018)
	^{99m}Tc -HYNIC-TOC (Tekrotyd)	Diagnosis tumor neuroendokrin	(Garai <i>et al</i> , 2016)
	^{99m}Tc -HYNIC-TOC	Diagnosis tumor neuroendokrin paru	(Boutsikou <i>et al</i> , 2018)
bis(<i>hydroxamamide</i>) derivative [C3(BHam)2]	^{99m}Tc -C3(BHam)2-annexin A5	Deteksi awal apoptosis tumor sebagai respons kemoterapi	(Ogawa <i>et al</i> , 2013)
<i>diethylenetriaminepentaacetic acid</i> (DTPA)	^{99m}Tc -DTPA- <i>digitoxigenin</i>	Diagnosis sel kanker	(Munkert <i>et al</i> , 2019)
	^{99m}Tc DTPA	Diagnosis awal gagal ginjal kronis	(Miftari <i>et al</i> , 2017)
	^{99m}Tc -DTPA-CB86	Diagnosis rheumatoid arthritis	(Liu <i>et al</i> , 2020)
	^{99m}Tc DTPA	Diagnosis <i>stage</i> dan monitoring penyakit Graves	(Galuska <i>et al</i> , 2018) (Smuzowski, 2019)
	^{99m}Tc DTPA	Imaging untuk identifikasi <i>neurological disorders</i>	(Verma <i>et al</i> , 2020)
	^{99m}Tc DTPA	Renografi diuretik pada evaluasi hidronefrosis	(Simal, 2018)
	^{99m}Tc - MAG ₃	Pengukuran fungsi ginjal	(Tantawy, 2012) (Sachpekidis <i>et al</i> , 2020)
MAG ₃	^{99m}Tc -MAG ₃ -Pep-1	Prekursor terapi kanker serviks	(Du <i>et al</i> , 2022)
	^{99m}Tc <i>Tricarbonyl Glycine Oligomers</i>	Imaging ekskresi ginjal, biodistribusi biomolekul dalam tubuh	(Jang <i>et al</i> , 2012)
Gly-(D) Ala-Gly-Gly	^{99m}Tc -Gly-(D) Ala-Gly-Gly- -ZHER ₂₃₄₂	Deteksi kanker payudara melalui reseptor HER2	(Zhang <i>et al</i> , 2013)

Agan khelator dwifungsi Tc-99m yang paling menjanjikan adalah DTPA, MAG₃, dan HYNIC. Penelitian menunjukkan ketiganya (dengan trisin sebagai ko-ligan) memiliki stabilitas pada plasma darah manusia tidak kurang dari 85% selama 24 jam dengan suhu 37°C. Adapun dari aspek biodistribusi dan efisiensi, HYNIC lebih unggul dibanding dua lainnya. Efisiensi DTPA, MAG₃, dan HYNIC berturut-turut <10, 40 ± 5, dan 60 ± 7.5% (Maruk *et.al.*, 2011).

Sementara itu, urutan waktu penyerapan oleh sel tumor terhadap ketiga agen khelator

dwifungsi ini DTPA>HYNIC >MAG₃. Namun untuk waktu *clearance* menunjukkan urutan sebaliknya yaitu MAG₃> HYNIC> DTPA (Maruk *et.al.*, 2011).

HYNIC (Hydrazinonicotinamide)

HYNIC merupakan salah satu agen khelator dwifungsi yang paling umum digunakan untuk pelabelan antara Tc-99m dengan peptide dan protein. Mekanisme kerja HYNIC yaitu sebagai ligan monodentate atau bidentate, HYNIC membentuk kompleks Tc-99m ligand dengan ko-

ligan yang sesuai (Ahmadpour *et al*, 2018).

HYNIC menjadi gugus fungsi ganda untuk peptida FROP-1 yang diberi label radio ^{99m}Tc . Pemakaian HYNIC membentuk kompleks yang stabil serta meningkatkan afinitas peptide FROP-1 pada sel MCF-7, kapasitas pengikatan, dan kinetika pengikatan. Studi menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -HYNIC-(tricine/EDDA)-FROP peptide memiliki potensi untuk pencitraan dan diagnosis kanker payudara pada MCF-7 (Ahmadpour *et al*, 2018).

Diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)

^{99m}Tc -DTPA digunakan dalam diagnosis awal gagal ginjal kronis melalui pemeriksaan nilai GFR dengan metode Gate GFR DTPA. Sebagai perbandingan sensitivitas, spesifisitas, dan keakuratan diagnostik uremia dan kreatinemia untuk deteksi gagal ginjal berturut-turut adalah 83,33%; 63%; dan 69%; sementara untuk ^{99m}Tc -DTPA 100%; 47,5%; dan 61,8%. Maka sintigrafi ^{99m}Tc -DTPA yang dikolaborasikan dengan tes biokimia sangat sensitive untuk deteksi awal pasien gagal ginjal kronis (Miftari *et al*, 2017).

Mercaptoacetyltriglycine (MAG₃)

Tc-MAG₃ merupakan generasi pertama radiofarmaka. Senyawa awal dari sediaan ini adalah S-benzylmercaptoacetyltriglycine yang gugus benzilnya hilang akibat tingginya suhu saat sintesis. Tc-99m-MAG₃ berkembang sebagai agen diagnosis fungsi ekskresi ginjal, mengalahkan o-iodohippuran (Tantawy, 2012).

Tc-99m yang dilabeli dengan peptide dan dikonjugasikan MAG₃ keseluruhan ekskresinya melalui hati. Penyerapan MAG₃ oleh sel tumor sebesar 0,2%, lebih kecil dibandingkan HYNIC yang mencapai 2,4-9,6% (Tantawy, 2012).

Bis(hydroxamamide) derivative [C3(BHam)2]

^{99m}Tc -C3(BHam)2-annexin A5 terbukti memiliki karakteristik pendukung yang lebih baik untuk menunjang diagnosis terhadap tumor apoptosis dibandingkan ^{99m}Tc -HYNIC-annexin A5. ^{99m}Tc -C3(BHam)2-annexin A5 terakumulasi rendah pada jaringan non-target seperti ginjal, selain itu radiofarmaka ini terbukti mampu mendeteksi dengan baik respon terhadap kemoterapi. Hal ini berdasarkan penelitian dengan perlakuan menggunakan tikus yang mengalami tumor diberikan kemoterapi (5-FU) sehingga terjadi inhibisi tumor, setelahnya terjadi peningkatan akumulasi ^{99m}Tc -C3(BHam)2-annexin A5 yang berkorelasi dengan sel positif-TUNEL. Temuan ini menunjukkan bahwa ^{99m}Tc -C3(BHam)2-annexin A5 dapat berkontribusi pada deteksi yang efisien dari respon tumor apoptosis setelah kemoterapi (Ogawa *et al*, 2013).

Tricarbonyl Glycine Oligomers

Teknesium-99m *tricarbonyl glycine oligomers labeling yield* mencapai lebih dari 95%. Triglycine mempunyai karakteristik yang baik sebagai agen khelator dwifungsi karena meningkatkan *radiolabeling yield* pada prototipe biomolekul. Selain itu, Teknesium-99m *tricarbonyl glycine oligomers* diekskresikan dari ginjal dengan cepat sementara penyerapannya di hati rendah. Kondisi-kondisi ini menjadi landasan pemakaian Teknesium-99m *tricarbonyl glycine oligomers* untuk imaging ekskresi ginjal dan biodistribusi biomolekul dalam tubuh (Jang *et al*, 2012).

Gly-(D) Ala-Gly-Gly

^{99m}Tc -Gly-(D) Ala-Gly-Gly- ZHER₂:342 terbukti memiliki kestabilan yang tinggi pada *in vitro*. Jalur clearance-nya melalui ginjal. Imaging molekuler menunjukkan penyerapan

radiofarmasi ini tinggi pada xenograft HER2-yang mengekspresikan SKOV-3. Maka dari itu, ^{99m}Tc -peptide-ZHER2:342 dengan Gly-(D) Ala-Gly-Gly sebagai agen khelator dwifungsi digolongkan sebagai kandidat radiofarmaka yang menjanjikan untuk pendeteksian kanker payudara melalui biomarker *HER2-positive* (Zhang *et al*, 2013).

SIMPULAN

^{99m}Tc adalah radioisotop pemancar positron yang memiliki karakteristik optimal untuk digunakan dalam kedokteran nuklir. Produksi ^{99m}Tc dilakukan menggunakan generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Lebih dari 80% radiofarmaka diagnostik yang digunakan di klinik di seluruh dunia mengandung ^{99m}Tc . Secara umum penggunaan ^{99m}Tc dilakukan pada diagnosis onkologi, kardiologi, dan scan tulang, serta imaging fungsi organ. Pada aplikasinya, radioisotop ^{99m}Tc seringkali dikongjugasi dengan khelator dwifungsi dimana yang paling umum adalah dengan HYNIC, DTPA, dan MAG₃. HYNIC lebih unggul dalam aspek biodistribusi dan efisiensi, sementara DTPA memiliki waktu penyerapan yang paling cepat diantara ketiganya. ^{99m}Tc dan khelator dwifungsinya tersebut dapat digunakan sebagai agen radiofarmaka target spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadpour, S., Zohreh, N., Seyed, M. A., dan Seyed, J. H. 2018. ^{99m}Tc -HYNIC-(tricine/EDDA)-FROP peptide for MCF-7 breast tumor targeting and imaging. *Journal of Biomedical Science*. Volume 25 (17): 1-11.
- Boutsikou, E., Konstantinos, P., Vasiliki, C., Georgia, H., George, G., Kalliopi, D., Nikitas, P., Vasiliki, A., Dionisis S., Theodoros, K., dan Konstantinos., Z. 2019. Predictive Value of ^{99m}Tc -hynic-toc Scintigraphy in Lung Neuroendocrine Tumor Diagnosis *Technology in Cancer Research & Treatment*. Volume 18: 1-8. DOI: 10.1177/1533033819842586.
- Danilczuk, A., Anna, N., dan Beata, C. Normal ranges of renal function parameters for ^{99m}Tc -EC renal scintigraphy. *Nuclear Medicine Review*. Volume 23 (2): 53-57.
- Debnath, S., M. N. Baby., G. Vijaya, K. 2016. Radiopharmaceuticals and their Therapeutic Applications in Health Care System. *Pharma Times*. Volume 48 (3): 15-18.
- Du, Y., Chen, Z., Duan, X., Yan, P., Zhang, C., Kang, L., Wang, R. 2022 ^{99m}Tc -labeled Peptide Targeting Interleukin 13 Receptor α 2 for Tumor Imaging in A Cervical Cancer Mouse Model. *Annals of Nuclear Medicine*. DOI: 10.1007/s12149-022-01715-x.
- Galuska, L., Sándor, K. B., József, V., Ildikó, G., Endre, V. N. 2018. The role of ^{99m}Tc -DTPA retrobulbar SPECT in staging and follow-up of Graves' orbitopathy. *Nuclear Medicine Review*. Volume 21 (1): 54–58. DOI: 10.5603/NMR.a2018.0005
- Garai, I., Sándor, B., Gabor, N., Attila, F. 2016. Limitations and pitfalls of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nuclear Medicine Review*. Volume 19 (2): 93–98. DOI: 10.5603/NMR.2016.0019
- Ginat, D. T., Charles, W., Ryan, J. B., Chen-tu, C., Yonglin, P., Hannah, Z., dan Jonas, A. D. S. 2017. Pilot Study of ^{99m}Tc -labeled Ethylene Dicycysteine Deoxyglucose SPECT-CT Imaging in Treatment Response Evaluation in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Cureus* 9(4): e1152. DOI 10.7759/cureus.1152
- Hosseinnezhad, T., Farzaneh, S., Giorgio, T., Vahid, R. D. K., Kayvan, S., Hamid, R.

- K., Ramin, S. 2014. ^{99m}Tc -Pertechnetate imaging for detection of ectopic gastric mucosa: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Astra Gastro-Entologica Belgica*. Volume 77(3): 318-27.
- Jang, B.-S., Joo-Sang, L., Jong, K. R., dan Sang, H. P. 2012. Biodistribution of ^{99m}Tc Tricarbonyl Glycine Oligomers. *Toxicological Research*. Volume 28 (4): 235-240. <http://dx.doi.org/10.5487/TR.2012.28.4.235>
- Liu, P., Tingting, W., Rongshui, Y., Wentao, D., Qiang, W., Zhide, G., Chao, M., Weixing, W., Huaibo, L., Xinhui, S. 2020. Preclinical Evaluation of a Novel ^{99m}Tc -Labeled CB86 for Rheumatoid Arthritis Imaging. *ACS OMEGA*. Volume 5: 31657-31664.
- Maruk, A. Y., A. B. Bruskin., dan G. E. Kodina. 2011. Novel ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals with Bifunctional Chelating Agents. *Radiochemistry*. Volume 53 (4): 341-353.
- Miftari, R., Adem, N., Valdete, T., Valon M., Arbenita, M., Valdete, H. 2017. Impact of Gate ^{99m}Tc DTPA GFR, Serum Creatinine and Urea in Diagnosis of Patients with Chronic Kidney Failure. *ACTA INFORM MED*. Volume 25(2): 99-102.
- Munkert, J., Eliza, R. G., Lucas, L. M., Betania, B. C., Cristina, L. M. L., Saulo, F. A., José, D. S. F., Ricardo, J. A., Monica, C. O., Fernao C. B., Claudia, M. O. S., Rodrigo, M. P., dan AndréL. B. B. 2019. New ^{99m}Tc -Labeled Digitoxigenin Derivative for Cancer Cell Identification. *ACS OMEGA*. Volume 4: 22048–22056.
- Ogawa, K., Katsuichi, O., Tomomi, S., Miho, A., Morio, N., Yoji, K., Masahiro, O., Masashi, U., Tomoki, D., Masahisa, O., Kazuhiro, S., dan Akira, O. 2013. Development and Evaluation of a Novel ^{99m}Tc -Labeled Annexin A5 for Early Detection of Response to Chemotherapy. *PLOS ONE*. Volume 8 (12): 1-7.
- Sachpekidis, C., Robin, S., Monika, M., Annette, K.-S., Ian, A., Georgia, K., Ali, A.-O., dan Axel, R. 2020. ^{99m}Tc -MAG3 Diuretic Renography: Intra- and Inter-Observer Repeatability in the Assessment of Renal Function. *Diagnostics*. Volume 10 (709): 1-11. doi:10.3390/diagnostics10090709.
- Sarko, D., M. Eisenhut., U. Haberkorn., dan W. Mier. 2012. Bifunctional Chelators in the Design and Application of Radiopharmaceuticals for Oncological Diseases. *Current Medical Chemistry*. Volume 19 (17): 2667-2688.
- Simal, C. J. R. 2018. ^{99m}Tc -DTPA Diuretic Renography with 3 hours late output fraction in the evaluation of hydronephrosis in children. *International Brazil Journal of Urology*. Vol. 44 (3): 577-584. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.01 31.
- Szumowski, P., Saeid, A., Łukasz, Ż., Małgorzata, M., Monika, S., Katarzyna, S., Katarzyna M., Anna, P., dan Janusz, M. 2019. Efficacy of ^{99m}Tc -DTPA SPECT/CT in diagnosing Orbitopathy in graves' disease. *BMC Endocrine Disorders*. Volume 19:10. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0340-0>
- Tantawy, M. N., Rosie, J., Feng, W., Keiko, T., Todd, E. P., Dana, Z., Chuan-Ming, H., Hiroki, F., Raymond, C. H., Christopher, C. Q., dan Takamune, T. 2012. Assessment of renal function in mice with unilateral ureteral obstruction using ^{99m}Tc -MAG3 dynamic scintigraphy. *Biomed Central Nephrology*. Volume 13 (168): 1-11.
- Verma, A., Jacob, Y. H., J. Levi, C., Robert, H., Patrick, C., Laura, H., Shankar, V., P.

- David, M. 2020. Intrathecal ^{99m}Tc -DTPA imaging of molecular passage from lumbar cerebrospinal fluid to brain and periphery in humans. *Alzheimer's Dement: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2020;12:e12030. <https://doi.org/10.1002/dad2.12030>
- Zhang, J-M., X-M Zhao., S-J Wang., X-C Ren., N. Wang., J-Y Han., dan L-Z Jia. 2013. Evaluation of ^{99m}Tc -peptide-ZHER2:342 Affibody® molecule for in vivo molecular imaging. *The British Journal of Radiology*. 87:20130484