

## PENGUJIAN *IN-VITRO* PENGIKATAN SENYAWA $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ PADA KOMPONEN DARAH.

Sukiyati Dj.<sup>(1)</sup>, Swasono R. Tamat<sup>(1)</sup> \*, Fitra Welly Faisal<sup>(2)</sup>

### ABSTRAK

**PENGUJIAN *IN-VITRO* PENGIKATAN SENYAWA  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  PADA KOMPONEN DARAH.**  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  telah digunakan untuk diagnosis dan terapi kanker tulang metastasis. Biodistribusi senyawa tersebut pada hewan dan uji pre-klinik pada pasien telah banyak dilaporkan, namun masih sedikit pengujian pengikatan biokimia senyawa tersebut yang dilaporkan. Penelitian ini melaporkan pengujian *in-vitro* pengikatan biokimia  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  pada komponen darah. Pengujian dengan darah total menunjukkan bahwa 12-15%  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  terikat pada sel-sel darah, dan sisanya pada komponen plasma darah. Inkubasi dengan suspensi sel darah merah menunjukkan 20% senyawa terikat pada sel darah merah. Ikatan dengan komponen darah terjadi dalam beberapa menit dan stabil *in-vitro* selama beberapa jam. Pengujian *in-vitro* dengan plasma darah atau serum menunjukkan bahwa 45-47% senyawa berikatan dengan protein plasma. Perpanjangan waktu inkubasi dengan komponen darah tidak meningkatkan jumlah  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  yang terikat, namun senyawa  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  yang telah terikat pada komponen darah akan segera terlepas bila berada di lingkungan kristal hidroksiapatit dan terikat pada kristal tersebut.

### ABSTRACT

***IN-VITRO* INVESTIGATION OF  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  BINDING ON BLOOD COMPONENTS.**  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  are well known for diagnosis and therapy of bone cancer metastasis. Biodistribution in animals and pre-clinical trials of the compound in patients have often been reported. However, very little investigation on the biochemical binding of the compound has been reported. The present paper reported *in-vitro* investigation on the biochemical binding of  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  to blood components. Investigation with whole blood showed that 12-15% of  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  bound to the blood cells. A similar 20% binding has been shown when the compound was incubated with sedimented red cells. The binding was within minutes and stable for few hours *in-vitro*. *In-vitro* investigation with blood plasma or serum showed that 45-47% of the compound bound to the plasma proteins. Extended incubation with the blood components did not increase the  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  binding, however,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  bound to the blood components were immediately released when present in the vicinity of hydroxyapatite crystals and bound to the crystals.

(1) Pusat Pengembangan Radioisotop dan Radiofarmaka, Kawasan Puspiptek, Serpong, Tangerang.

(2) Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang.

## PENDAHULUAN

Kanker tulang merupakan penyakit kanker yang relatif jarang ditemukan dibandingkan penyakit kanker lainnya. Namun lebih dari 50% penderita kanker payudara, prostat dan paru-paru mengalami metastasis ke tulang selama mengidap penyakit tersebut [6]. Metastasis ke tulang dapat memperburuk kondisi pasien, karena dapat menimbulkan rasa nyeri yang luar biasa [10].

Berbagai cara pengobatan telah dilakukan untuk meringankan penderitaan akibat kanker tulang metastasis. Pemberian analgesik merupakan cara yang telah dilakukan untuk menghilangkan rasa nyeri yang ditimbulkan, tetapi hanya bersifat sementara dan dapat menyebabkan adiksi pada pasien [2].

Terapi dengan iradiasi dari luar tubuh merupakan cara yang efektif untuk meringankan penyakit dan ada kalanya dapat mereduksi masa tumor, tetapi juga dapat merusak jaringan sehat di sekitar sel kanker dan sulit penerapannya pada penyakit yang multifokal [1,6].

Pengobatan kanker tulang metastasis terus berkembang, dengan menggunakan radiofarmaka secara sistemik kedalam tubuh, baik dalam bentuk senyawa anorganik atau menggunakan senyawa ligan yang sengaja disintesis agar dapat terakumulasi selektif pada organ yang dimaksud [8].

Senyawa Samarium-153 etilen diamin tetra metilen fosfonat (EDTMP) adalah salah satu radiofarmaka untuk terapi dan penyidikan kanker tulang. Radionuklida Samarium-153 merupakan nuklida pemancar  $\beta$  dengan energi 0,64, 0,71 dan 0,81 MeV dan pemancar  $\gamma$  dengan energi 103 keV, dengan waktu paruh 46,27 jam. EDTMP merupakan senyawa fosfat organik dengan struktur dasar P-N-C-N-P yang diketahui dapat berikatan dengan kristal hidroksi apatit yang baru terbentuk dan teradsorpsi secara kimia / fisis pada mineral tulang (Ca, Mg dan P).

Radiofarmaka  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP diharapkan dapat digunakan untuk terapi yang sekaligus dapat mengurangi rasa sakit pada kanker tulang metastasis [9,11].

Senyawa  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP mempunyai beberapa keunggulan dibandingkan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP antara lain : akumulasi di jaringan lunak lebih kecil, akumulasi di jaringan tulang lebih cepat, dan dikeluarkan dari peredaran darah lebih cepat. Penimbunan senyawa  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP telah diketahui dari biodistribusi sediaan tersebut pada hewan percobaan tikus dan kelinci, namun biokimiawi senyawa tersebut dengan komponen darah (serum, albumin, eritrosit, atau leukosit), serta afinitasnya terhadap komponen tulang misalnya hidroksiapatit masih perlu diteliti. Informasi sifat biokimia sediaan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dapat meningkatkan keselamatan penggunaannya.

## **BAHAN DAN TATA KERJA**

Alat yang digunakan antara lain : sentrifuge (IEC HT Centrifuge), pencacah radioaktivitas Capintec (CRC 12), alat pencacah gamma model 600 B (Gammatec II), dan inkubator (Soft Incubator SLI-600).

Bahan yang digunakan antara lain : Larutan  $^{153}\text{SmCl}_3$  buatan PPR, EDTMP (ICN), NaCl 0,9% dan aquades (Ipha), resin Chelex 100 (BioRad), darah dengan antikoagulan dan tanpa antikoagulan (PMI/Klinik BATAN), Ficoll Paque (Pharmacia), kristal hidroksiapatit (Sigma).

### **Pemisahan komponen darah : serum, eritrosit dan leukosit**

Ke dalam tabung reaksi 15 mL dimasukkan 4 mL larutan Ficoll-Paque, kemudian secara perlahan-lahan ditambahkan 5 mL darah yang telah mengandung anti koagulan. Campuran disentrifuge dengan kecepatan 1200 rpm selama 30 menit [5]. Serum darah yang terpisah pada bagian atas dipipet dan dipisahkan dari endapan, sedangkan eritrosit dan leukosit yang terdapat pada bagian dasar tabung dikumpulkan. Leukosit yang jumlahnya sedikit, sulit dipisahkan dari eritrosit.

Dengan teknik yang sama plasma darah dipisahkan dari darah yang tidak mengandung antikoagulan.

### **Preparasi kompleks $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP (9)**

Sebanyak 50 mg EDTMP dilarutkan dalam NaOH 0,5 N sampai larut dan pH diatur 7 – 8. 1 mCi dalam 1 mL larutan  $^{153}\text{SmCl}_3$  ditambah larutan NaOH 0,5 N sampai pH menjadi 4. Tetes demi tetes larutan EDTMP tersebut diatas ditambahkan ke larutan  $^{153}\text{SmCl}_3$  sambil terus diaduk untuk menghindarkan terjadinya pengendapan  $\text{Sm}(\text{OH})_3$ . Larutan dikocok dan dibiarkan selama 5 – 10 menit dan diukur aktivitasnya. Larutan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dimurnikan melalui kolom resin (Chelex-100) yang telah dikondisikan dengan larutan NaCl 0,9%. Ion  $\text{Sm}^{3+}$  yang tidak terikat oleh EDTMP akan tertahan di dalam kolom. Efisiensi penandaan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dihitung sebagai berikut :

$$\frac{\text{aktivitas } ^{153}\text{Sm} \text{-ETMP setelah dimurnikan}}{\text{aktivitas } ^{153}\text{SmCl}_3 \text{ awal yang ditambahkan}} \times 100\%$$

Kemurnian radiokimia  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP ditentukan dengan kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan lempeng selulosa sebagai fasa pendukung diam dan piridin : etanol : air (1 : 2 : 4) sebagai fasa gerak.

### **Uji Biokimia In-Vitro Senyawa $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.**

#### ***Uji reaksi dengan darah lengkap***

2 mL darah masing-masing dimasukkan ke dalam 9 tabung reaksi 5 mL, kemudian ke dalam masing-masing tabung ditambahkan larutan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan aktivitas  $\pm 10 \mu\text{Ci}$  (20  $\mu\text{L}$ ), diaduk dan diinkubasi selama waktu tertentu (10, 15, 30 menit, 1, 2, 3, 4, 6, dan 24 jam) pada suhu 37 °C.

Setelah inkubasi masing-masing tabung disentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit dengan dan aktivitas campuran diukur. Fraksi endapan (sel darah) dan filtrat (plasma) dipisahkan, kemudian aktivitas masing-masing diukur dengan Capintec.

#### ***Uji reaksi dengan plasma darah***

2 mL plasma masing-masing dimasukkan ke dalam tabung reaksi 5 mL, kemudian masing-masing ditambah larutan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan aktivitas  $\pm 10 \mu\text{Ci}$  (20  $\mu\text{L}$ ), diaduk dan diinkubasi selama waktu tertentu (10, 15 dan 30 menit, 1, 2, 3, 4, 6 dan 24 jam) pada suhu 37 °C.

Setelah inkubasi, ke dalam masing-masing tabung ditambahkan 0,5 mL larutan TCA 15% dan diaduk, kemudian disentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Aktivitas total campuran diukur kemudian fraksi endapan (protein) dan filtrat dipisahkan dan aktivitas masing-masing fraksi diukur lagi.

#### ***Uji reaksi dengan serum***

Tata kerja dilakukan sama dengan *b* namun plasma darah diganti dengan serum darah.

### ***Uji reaksi dengan sel darah merah / leukosit***

0,9 mL eritrosit dimasukkan ke dalam 18 buah tabung reaksi 5 mL, kemudian ditambahkan larutan <sup>153</sup>Sm-EDTMP dengan aktivitas  $\pm 10 \mu\text{Ci}$  (20  $\mu\text{L}$ ), diaduk dan diinkubasi selama waktu tertentu (10, 15, 30 menit, 1, 2, 3, 4, 6, dan 24 jam) pada suhu kamar dan pada suhu 37 °C.

Setelah inkubasi, campuran ditambahkan 2 mL larutan NaCl 0,9%, kemudian disentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Aktivitas campuran diukur, dan aktivitas fraksi endapan dan filtrat juga diukur.

### ***Uji reaksi dengan kristal hidroksiapatit***

2 mL suspensi 25% hidroksiapatit dalam dapar fosfat pH 6,8 dimasukkan ke dalam 18 buah tabung reaksi 5 mL, kemudian ditambahkan larutan <sup>153</sup>Sm-EDTMP dengan aktivitas  $\pm 10 \mu\text{Ci}$  (20  $\mu\text{L}$ ), diaduk dan diinkubasi selama waktu tertentu (10, 15 dan 30 menit; dan 1, 2, 3, 4, 6, dan 24 jam) pada suhu kamar dan pada suhu 37 °C.

Setelah inkubasi masing-masing disentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit dan aktivitas campuran diukur. Fraksi endapan dan filtrat dipisahkan, kemudian aktivitas masing-masing fraksi diukur dengan Capintec.

### ***Uji ambilan senyawa <sup>153</sup>Sm-EDTMP oleh kristal hidroksiapatit dari komponen darah***

2 mL darah yang telah mengandung antikoagulan dimasukkan ke dalam tabung reaksi 5 mL, kemudian ditambahkan larutan <sup>153</sup>Sm-EDTMP dengan aktivitas  $\pm 25 \mu\text{Ci}$ , diaduk dan diinkubasi pada suhu 25 °C selama 15 menit kemudian disentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Aktivitas total campuran diukur dan fraksi endapan (sel-sel darah) dengan filtrat (serum) dipisahkan. Aktivitas masing-masing fraksi diukur. Kemudian ke dalam masing-masing fraksi filtrat maupun endapan ditambahkan 500 mg (0,5 mL larutan) kristal hidroksiapatit, diaduk perlahan-lahan dan diinkubasi pada suhu kamar selama 15 menit.

Setelah inkubasi, campuran filtrat dengan hidroksiapatit maupun endapan komponen darah dengan hidroksiapatit disentrifuge selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm, masing-masing fraksi dipisahkan dan diukur aktivitasnya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi senyawa  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP menggunakan 50 mg EDTMP yang dilarutkan dalam 1,3 mL NaOH 0,5 N dan pH 7 - 8, serta 1 mCi/0,1 mL larutan  $^{153}\text{SmCl}_3$  pH = 4, diperoleh efisiensi penandaan  $95,1 \pm 1,0\%$  dan kemurnian radiokimia setelah pemurnian sebesar  $99,61 \pm 0,18\%$ . Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan oleh para peneliti terdahulu menggunakan EDTMP 30 - 60 mg (Tabel 1.), yaitu efisiensi penandaan 94 - 96 % dan kemurnian radiokimia lebih besar dari 99%.

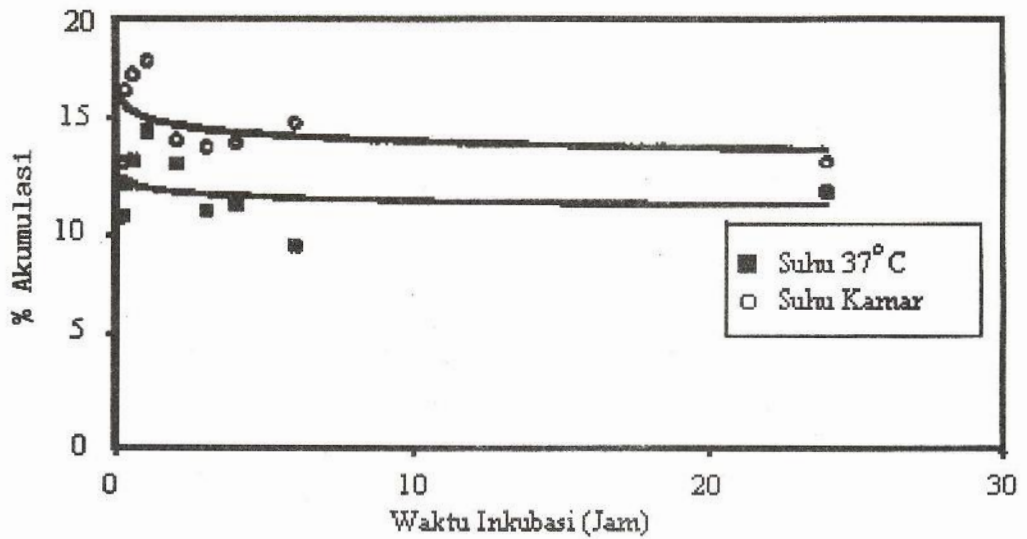
Pengujian pengikatan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan darah lengkap invitro menunjukkan bahwa pada suhu tubuh,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP cepat terikat pada sel darah, dan pengikatan ini pada kondisi eksperimen maksimum sebesar sekitar 12% pada 60 menit. Ikatan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP stabil in-vitro selama tidak ada penambahan zat lain di dalam darah (Gambar 1.). Hal yang sama terjadi pada pengujian  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan darah lengkap in-vitro pada suhu kamar, pengikatan optimum sekitar 15% pada 60 menit (Gambar 1.).  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP yang tinggal di plasma, diamati pada pengujian  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan plasma berikut ini. Pada tahap ini belum diketahui apakah perubahan formula dapat meningkatkan atau menurunkan pengikatan pada sel darah.

Pengujian  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan plasma darah in-vitro menunjukkan bahwa pada suhu tubuh,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP cepat terikat pada protein darah dan pengikatan ini optimum sebesar sekitar 47% pada 10 - 15 menit. Ikatan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP pada protein stabil selama tidak ada penambahan zat lain dalam plasma darah (Gambar 2.). Hal yang sama terjadi pada pengujian  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan plasma in-vitro pada suhu kamar (Gambar 2.), dengan waktu pengikatan optimum kurang lebih sama.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP yang tidak terikat pada protein darah, belum diketahui apakah masih dalam bentuk aslinya, atau telah membentuk kompleks dengan ion darah, dan karena berlebih untuk terikat pada protein darah seluruhnya.

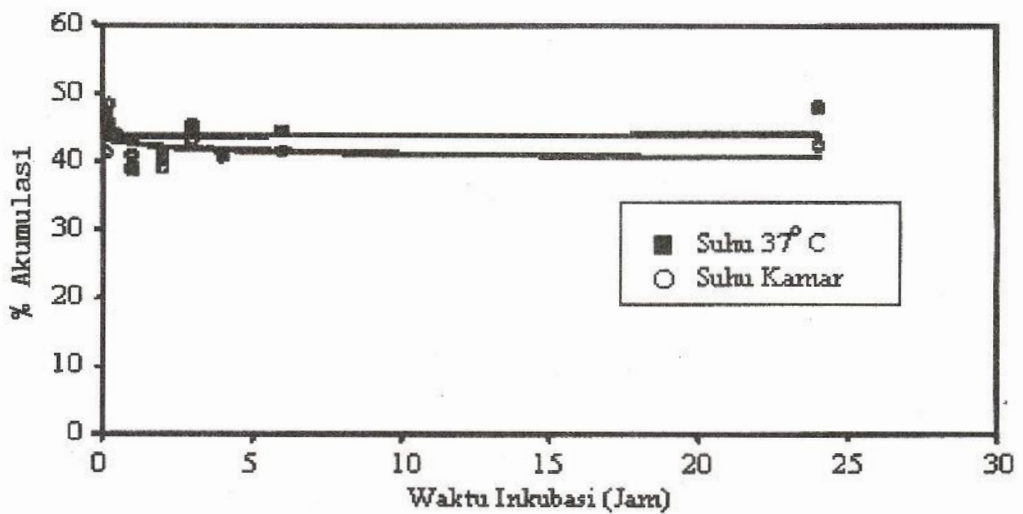
Pengujian  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan serum darah in-vitro menunjukkan bahwa pada suhu tubuh,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP cepat terikat pada protein darah dan pengikatan ini optimum sebesar sekitar 47% pada 60 menit. Ikatan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP stabil selama tidak ada penambahan zat lain dalam serum (Gambar 3.). Hal yang mirip terjadi pada pengujian  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dengan serum in-vitro pada suhu kamar, dengan pengikatan yang agak lebih rendah 43% (Gambar 3.). Besarnya  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP yang terikat pada protein darah sangat mirip dengan hasil pada percobaan plasma darah sebelumnya. Kecepatan pengikatan  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP pada protein darah nampak berbeda, dalam percobaan dengan plasma darah atau serum mungkin dipengaruhi oleh perbedaan komponen ion yang ada dalam kedua media.

**Tabel 1.** Perbandingan Formulasi <sup>153</sup>Sm-EDTMP.

No.	Nama Peneliti	EDTMP per Formulasi (mg)	Ratio Mol EDTMP /Sm <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	pH Akhir	Efisiensi Penandaan (%)	Kemurnian Radiokimia (%)
1.	TAMAT, S.R. dkk, Indonesia. [12]	75	1 : 10 s/d 1 : 100	8	99,8	> 99
2.	REHR DAHALAN, WAN ANWAR WAN AWANG, SHAABAN KASSIM, Malaysia. [7]	50	2 : 1	7	96	96
3.	MALIK M. ISHFAQ, A. MUSTAQ dan M. JAWAID, Pakistan. [4]	50	10 : 1	7	99	99
4.	JIN XIAOHAI dkk, China. [3]	15 - 45	1 : 5	7,5	> 99	> 99
5.	VIRAWAT N, KULLA PRAWITTHAYA U, CHING JIT S, dan LAO HAWILAI S, Thailand [13]	10 10	100 : 1 6 : 1	7,5 - 8,0	99	99
6.	SUKIYATI DJ. dkk	10 s/d 100	1 : 10 s/d 1 : 100	7,5 - 8,0	> 99	99
		50	--	7 - 8	95	99

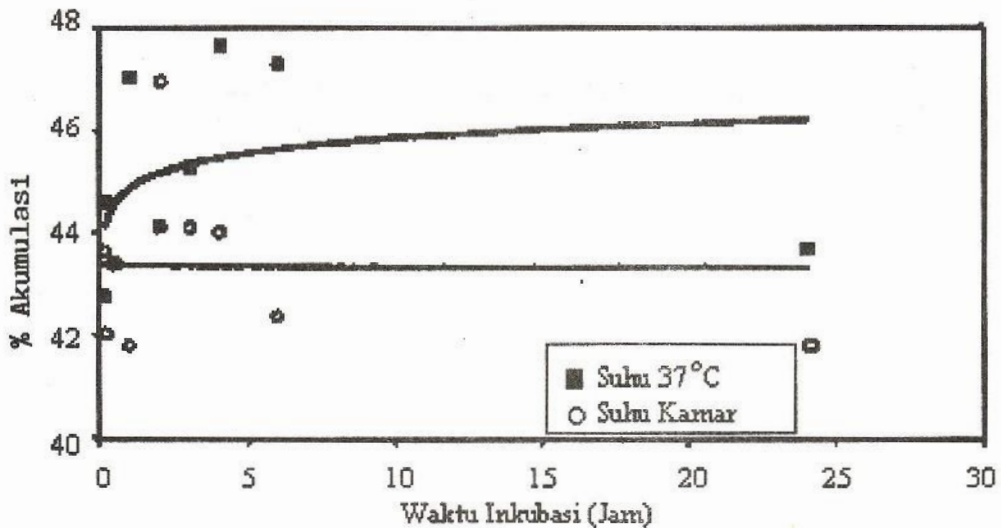


Gambar 1. Persentase Ikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  pada Sel Darah Total



Gambar 2. Persentase Ikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  pada Protein Plasma



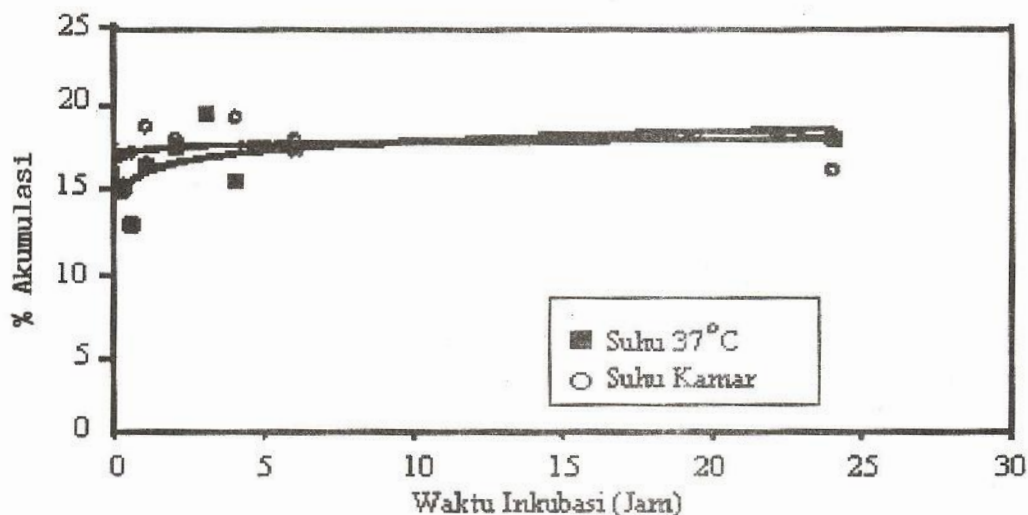


Gambar 3. Persentase Ikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  pada Protein Serum

Hasil pengujian dengan plasma menunjukkan  $\pm 45\%$  senyawa  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  diikat oleh protein plasma dan  $\pm 55\%$  berada pada cairan plasma (bebas). Jumlah senyawa  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  yang terikat dalam protein plasma maupun protein serum jumlahnya sama, mungkin senyawa tersebut diikat oleh albumin dan globulin darah.

Pengujian pengikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  dengan eritrosit in-vitro menunjukkan bahwa pada suhu tubuh,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  cepat terikat pada eritrosit dan optimum sebesar sekitar 20% pada 3 jam. Ikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  dengan eritrosit stabil selama tidak ada penambahan zat lain dalam campuran (Gambar 4.). Hal yang sama terjadi pada pengujian pengikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  dengan eritrosit in-vitro pada suhu kamar, dengan waktu optimum pengikatan lebih lama yaitu 4 jam (Gambar 4.).

Pengujian pengikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  dalam darah lengkap in-vitro sebelum dan setelah penambahan hidroksiapatit menunjukkan bahwa pada suhu kamar  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  yang dengan cepat terikat pada sel-sel darah sebesar sekitar 14%, setelah penambahan suspensi hidroksiapatit 25% dalam dapar fosfat pH 6,8 seluruh radioaktivitas  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  yang ada di plasma ditarik oleh kristal hidroksiapatit, hanya dalam beberapa menit saja.



Gambar 4. Persentase Ikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  pada Eritrosit

Setelah penambahan hidroksiapatit kedalam plasma, hampir 100%  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  yang berada dalam plasma, baik yang berikatan dengan protein maupun yang bebas, diadsorpsi oleh kristal hidroksiapatit, yang merupakan salah satu komponen pembentuk tulang.

Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa secara in-vitro senyawa  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  terikat pada sel darah sebesar 12 - 15% (terutama oleh eritrosit) dan terikat pada protein darah sebesar kurang lebih 44 - 47% dari 85 - 88% (= 38 - 40%). Sisanya sebesar 45 - 50% berada dalam cairan darah.

Pengamatan biodistribusi oleh peneliti terdahulu [4,12] menunjukkan kumulasi pada tulang sebesar 45 - 55% setelah 3 - 4 jam, pembuangan melalui ginjal dan sebagian ke hati, dapat dikorelasikan dengan baik dengan hasil pengamatan penelitian ini.

## KESIMPULAN

Telah dilakukan percobaan pengikatan  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  dengan darah dan komponen darah secara *in-vitro*. Senyawa  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  dengan cepat terikat pada komponen darah dan ikatan ini stabil *in-vitro* selama beberapa jam. Pengujian dengan darah total menunjukkan bahwa 12-15% senyawa berikatan dengan sel-sel darah, terutama dengan sel-sel darah merah yang dalam percobaan terpisah menunjukkan ikatan sebesar 20%. Pengujian dengan plasma darah atau serum darah menunjukkan pengikatan sebesar 45%-47% pada protein darah.  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  yang terikat pada komponen darah akan segera terlepas bila berada di lingkungan kristal hidroksiapatit dan berikatan dengan kristal tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. A. MUTHALIB, N. PRAYOGO, A.H. REKSODIPUTRO, "Pengobatan Metastasis Kanker pada Tulang", Seminar sehari rehabilitasi medik pada penanggulangan kanker muskuloskeletal, R.S Kanker Dharmais, 22 Maret 1997.
2. GREENFIELD, GEORGE B., "Radiology of Bone Diseases", 3<sup>th</sup> Ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
3. JIN XIAOHAI, BAI HONGSHENG, DU JIN, WANG FAN, CHEN DAMING, LIU YUEMIN, FAN HONGQIANG, CHENG ZHEN, Study on the Stability of  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  (IN VIVO AND IN VITRO), IAEA Research Contract, Department of Isotope, China Institute of Atomic Energy, Beijing, China, 1995.
4. MALIK M. ISHFAQ, A MUSHTAQ dan M. JAWAID, Preparation of Radioisotopes for Therapeutic Applications, Research Contract No. 8668/RO/RB, Radioisotope Production Group, Nuclear Chemistry Division, Pakistan Institute of Nuclear Science and Technology, Pakistan, 1995.
5. McAFEE, J.Q., SUBRAMANIAN, G. GAGNE, Technique of Leukocyte Harvesting and Labeling : Problems and Perspective. Semin. Mol. Nucl. XIV, No. 2 (April), 1984, 83 - 106.
6. MUTSCHLER, ERNST, "Dinamika Obat", Edisi ke-5, Terjemahan Dr. Mathilda B. Widiyanto dan Dr. Anna Setiadi Ranti, Penerbit ITB, Bandung, 1991

7. REHIR DAHALAN, WAN ANWAR WAN AWANG, The Development of Sm-153 EDTMP a bone seeking radiotherapeutic agent, Progress Report for IAEA Research Contract, No. 302-F2-Mal-8358, 1995.
8. RUBENS, R.D., "The Nature of Metastatic Bone Disease" in Bone Metastases Diagnosis and Treatment, R.D. Rubens and I. Fogelman (Eds), Springer-Verlag, London Limited, 1991
9. SINGH, A., "Human Pharmacokinetics of Samarium-153 EDTMP in Metastatic Cancer", *Journal of Nuclear Medicine*, XXX (11), 1989, 1818-1841
10. SOEMARTONO, "Beberapa Perkembangan Mengenai Masalah Kanker dalam Masyarakat", Pidato Pengukuhan Profesor di Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, 23 Maret 1974.
11. TAMAT, S.R., "Perkembangan Radiofarmaka untuk Diagnosis dan Terapi", Kongres Nasional Perhimpunan Kedokteran dan Biologi Nuklir Indonesia ke V dan Perhimpunan Kedokteran Nuklir ke III, Jakarta, 27-28 September 1996
12. TAMAT, S.R. dkk., "Preparation of Samarium-153 Ethylenediamine Tetramethylene Phosphonate and Its Biodistribution Studies in Mice", Hasil Penelitian Pusat Produksi Radioisotop, no. 2, 1995, 107 - 132.
13. VIRAWAT., KULLA PRAWITHAYA U., CHING JIT S., dan LAO HAWILAI S., Optimization of The Production and Quality Control of Samarium-153 and / or Rhenium-186 and Their Labelled Compounds, IAEA Research Co-ordination Meeting 9 - 12 December 1996, Sao Paolo, Brazil.