

---

## BIODISTRIBUSI RADIOFARMAKA $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA

Nurlaila Z. \*, Mimin Ratna Suminar \*, dan Iswahyudi \*

### ABSTRAK

**BIODISTRIBUSI RADIOFARMAKA  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA.** Telah dilakukan pengamatan biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada hewan percobaan tikus putih. Uji biodistribusi menunjukkan bahwa penimbunan aktivitas pada ginjal relatif kecil ( $3,8 \pm 0,4$  %) dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA ( $22,3 \pm 0,2$  %) pada selang waktu 30 menit setelah penyuntikan secara intra vena. Penimbunan aktivitas terjadi juga pada kulit, tulang dan paru-paru. Radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA mempunyai waktu *clearance* darah yang cepat, dalam waktu 30 menit setelah penyuntikan, aktivitas  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA hanya tinggal  $1,2 \pm 0,6$  % per gram darah. Sebagian besar radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA diekresikan melalui urine dengan aktivitas di dalam urine tinggal  $2,6 \pm 1,6$  % per mL urine dalam waktu 24 jam setelah penyuntikan.

### ABSTRACT

**BIODISTRIBUTION OF  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA RADIOPHARMACEUTICAL.** Study of biodistribution of  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA radiopharmaceutical in normal white rat has been carried out. Biodistribution showed a smaller activity accumulation per gram renal ( $3,8 \pm 0,4$  %), in comparison to that  $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA ( $22,3 \pm 0,2$  %) at 30 minutes after intra venous injection. Also, the accumulation of activity was apparent in skin, bone and lung. Since  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA has a short blood clearance time,  $1,2 \pm 0,6$  % of  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA activity remained in the blood after 30 minutes from the injection. The mayor route of excretion was via the urine, within 24 hours after injection,  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA was  $2,6 \pm 1,6$  % of the activity per mL urine.

---

\* Pusat Penelitian Teknik Nuklir - BATAN, Bandung

## PENDAHULUAN

Radiofarmaka teknesium-99m asam 2,3-dimerkaptosuksinat dengan tingkat oksidasi +5 ( $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA) mempunyai sifat biologis yang berbeda dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA dengan tingkat oksidasi +4 ( $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA) yang telah dikenal sebagai senyawa untuk diagnosis adanya kelainan ginjal. Beberapa peneliti melaporkan bahwa  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA terakumulasi pada kanker medula tiroid (*medullary carcinoma thyroid*) [1, 7] serta jaringan tumor lainnya [8]. Hingga saat ini, radiofarmaka yang sering digunakan untuk diagnosis dini adanya kanker pada medula tiroid dilakukan dengan menggunakan  $^{201}\text{Tl}$ -klorida, akan tetapi senyawa ini juga terakumulasi pada glandula tiroid normal, sehingga sel kanker yang masih dalam jumlah sedikit akan sukar dideteksi dan menyulitkan dalam melakukan diagnosis [1].

Sejalan dengan bertambah pesatnya kemajuan dalam bidang farmasi, telah dikembangkan pula usaha untuk mendapatkan radiofarmaka yang mudah dalam peracikannya antara lain dengan menggunakan bentuk kit kering untuk radiofarmaka bertanda teknesium-99m.

Untuk memanfaatkan sediaan kit kering DMSA, selain untuk diagnosis kelainan ginjal, pada penelitian terdahulu telah dikembangkan penandaan kit kering DMSA tersebut dengan radionuklida teknesium-99m dalam suasana basa menggunakan larutan  $\text{NaHCO}_3$  7% untuk memperoleh senyawa  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA [5].

Agar memudahkan peracikan  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA di rumah sakit, diformulasikan 2 flakon kit kering dimana flakon pertama mengandung DMSA dan flakon yang kedua berisi  $\text{NaHCO}_3$  7%. Radionuklida teknesium-99m baru ditambahkan pada flakon yang mengandung DMSA setelah sejumlah tertentu  $\text{NaHCO}_3$  7% dari flakon kedua ditambahkan pada flakon DMSA tersebut.

Untuk mengetahui sejauh mana radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA yang diperoleh dapat memenuhi sasaran yang diinginkan, dalam penelitian ini dilakukan evaluasi biologis pada hewan percobaan. Pengujian yang paling sederhana meliputi metode penyidikan serta uji biodistribusi pada organ-organ tubuh tikus. Selain itu dilakukan pula uji *clearance* sediaan tersebut baik dalam darah maupun dalam urine untuk mengetahui lamanya senyawa tersebut berada di dalam tubuh.

## BAHAN DAN TATA KERJA

### Bahan dan peralatan

Radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$  diperoleh dari generator  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  produksi BATEK-BATAN, dalam bentuk larutan  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat. Asam 2,3-dimerkaptosuksinat (DMSA) dan inositol buatan Fluka. Larutan NaCl fisiologis (0,9 %) dan air untuk suntik buatan IPHA Laboratories. Eter teknis untuk anestesi produksi Kimia Farma serta pereaksi-pereaksi lain buatan E. Merck dengan tingkat kemurnian pereaksi analisis.

Hewan percobaan adalah tikus putih jantan galur Wistar dengan berat badan 200 - 300 gram.

Peralatan yang digunakan ialah pencacah gamma saluran tunggal (C. Schlumberger) dengan detektor NaI(Tl), pengering beku (Labconco Freeze Dryer-5), alat penyidik (animal scanner) buatan Berthold.

### Tata kerja

#### *Pembuatan kit kering DMSA*

Sejumlah 20 mg DMSA, 58 mg NaCl dan 1 g inositol, dilarutkan dalam  $\pm 15$  mL aquabides. Jika ada koloid, ditambahkan larutan NaOH 0,1N tetes hingga larutan menjadi jernih. Kedalam larutan tersebut, ditambahkan 3 mL larutan yang mengandung 14 mg asam askorbat dan 8 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , kemudian pH diatur hingga 2,5 dengan penambahan HCl 0,1N dan diencerkan dengan aquabides hingga mencapai volume 20 mL. Larutan disaring dengan penyaring bakteri (0,22  $\mu\text{m}$ ), lalu dibagi-bagi dalam flakon terpisah masing-masing sebanyak 1,0 mL dan dikeringkan dengan alat pengering beku (*freeze-dryer*).

#### *Pembuatan kit kering $\text{NaHCO}_3$ 7%*

Sebanyak 1,75 gram  $\text{NaHCO}_3$  dilarutkan dalam 25 mL aquabides. Larutan disaring dengan penyaring bakteri (0,22  $\mu\text{m}$ ), lalu dibagi-bagi dalam flakon terpisah masing-masing sebanyak 1,0 mL dan dikeringkan dengan alat pengering beku (*freeze-dryer*).

### **Pembuatan radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA**

Ke dalam flakon kit kering DMSA (flakon 1) dan flakon kit kering  $\text{NaHCO}_3$  7% (flakon 2), masing-masing ditambahkan 0,5 mL dan 1,0 mL air untuk injeksi. Sebanyak 0,6 mL larutan dari flakon 2 dimasukkan kedalam flakon 1 sehingga diperoleh larutan dengan pH = 8,2 - 8,3. Kemudian segera ditambahkan 0,1 - 0,3 mL larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  ( $\approx 3 - 5$  mCi), dikocok dan diinkubasi pada temperatur kamar selama 30 menit. Kemurnian radiokimianya ditentukan dengan metode kromatografi.

### **Pengujian kemurnian radiokimia $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA**

Kemurnian radiokimia  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA ditentukan dengan cara kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan plat silika gel 60 (2 x 20 cm) dengan fase gerak campuran n-butanol-asam asetat-air (3 : 2 : 3) dan larutan NaCl fisiologis (0,9%). Kromatogram dikeringkan dan dicacah dengan alat pencacah gamma saluran tunggal menggunakan detektor NaI (TI). Pada penggunaan pelarut campuran n-butanol-asam asetat-air (3 : 2 : 3) diperoleh :  $R_f$   $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA = 0,45 - 0,55;  $R_f$   $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA dan  $R_f$   $^{99m}\text{TcO}_2$  = 0,0 - 0,1 dan  $R_f$  ( $^{99m}\text{TcO}_4$ )<sup>-</sup> = 0,75 - 0,85. Sedangkan dengan pelarut NaCl fisiologis (0,9%) diperoleh  $R_f$   $^{99m}\text{TcO}_2$  = 0,0 - 0,1;  $R_f$   $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA =  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA = ( $^{99m}\text{TcO}_4$ )<sup>-</sup> = 0,6 - 0,9

### **Penyidikan radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada hewan percobaan**

Sebanyak 0,2 - 0,3 mL  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA ( $\approx 300$   $\mu\text{Ci}$ ) disuntikkan pada tikus putih melalui vena ekor. Setelah waktu tertentu, tikus tersebut dibius dengan eter, kemudian dilakukan penyidikan dengan alat *animal scanner*.

### **Penetapan penimbunan aktivitas radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada hewan percobaan**

Sebanyak 0,2 - 0,3 mL  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA ( $\approx 300$   $\mu\text{Ci}$ ) disuntikkan pada tikus putih melalui vena ekor. Setelah waktu tertentu (5, 15, 30, 60, 120 dan 180 menit), tikus tersebut dimatikan dengan eter. Kemudian dilakukan pembedahan dan organ-organ yang diperlukan diambil, ditimbang, diukur aktivitasnya dengan alat pencacah gamma saluran tunggal. Persentase penimbunan aktivitas per gram organ dihitung dengan cara sebagai berikut :

$$\text{Penimbunan aktivitas /gram organ (\%)} = \frac{\text{Cacahan/gram organ}}{\text{Cacahan dosis yang diberikan}} \times 100 \%$$

### *Uji clearance radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada darah hewan percobaan*

Sebanyak 0,2 - 0,3 mL  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA ( $\approx 300 \mu\text{Ci}$ ) disuntikkan pada tikus putih melalui vena ekor. Setelah selang waktu tertentu (5, 15, 30, 60, 120 dan 180 menit), sejumlah darahnya diambil melalui vena ekor dan ditimbang, kemudian aktivitasnya diukur dengan alat pencacah gamma saluran tunggal.

$$\text{Aktivitas /gram darah (\%)} = \frac{\text{Cacahan/gram darah}}{\text{Cacahan dosis yang diberikan}} \times 100 \%$$

### *Uji clearance radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada urine hewan percobaan*

Sebanyak 0,2 - 0,3 mL  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA ( $\approx 300 \mu\text{Ci}$ ) disuntikkan pada tikus putih melalui vena ekor. Setelah selang waktu tertentu (2, 3, 4, 5, 6 dan 24 jam), sejumlah urinenya diambil, kemudian aktivitasnya diukur dengan alat pencacah gamma saluran tunggal.

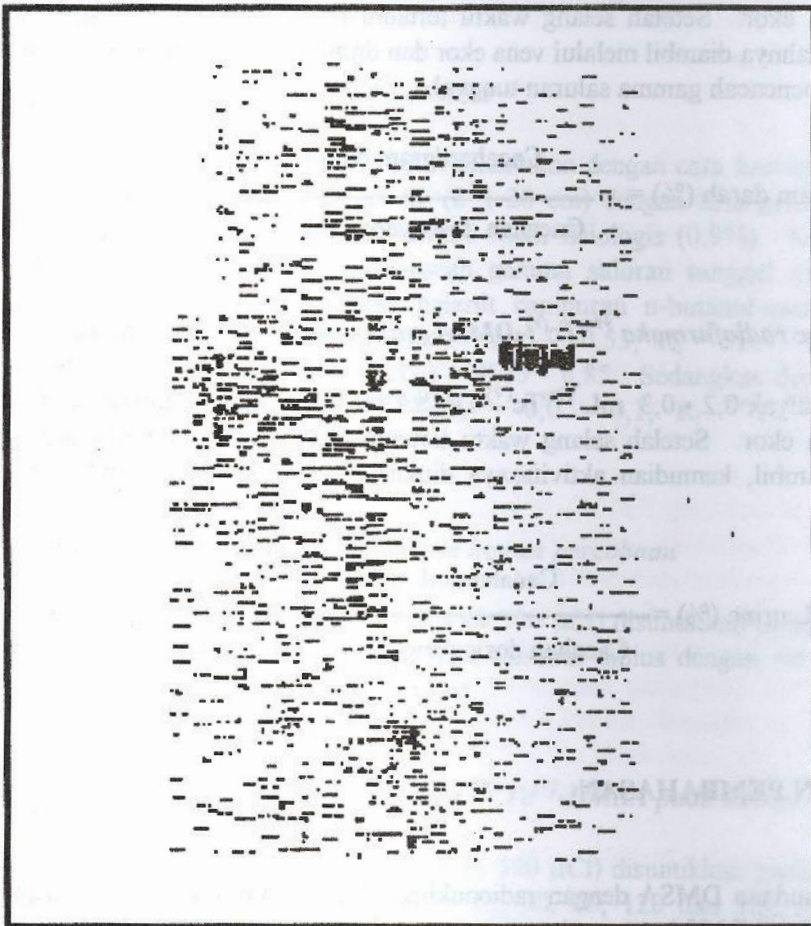
$$\text{Aktivitas /mL urine (\%)} = \frac{\text{Cacahan/mL urine}}{\text{Cacahan dosis yang diberikan}} \times 100 \%$$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penandaan DMSA dengan radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$  dalam suasana basa menghasilkan senyawa  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA dengan kemurnian radiokimia di atas 90 %, harga ini memenuhi persyaratan kemurnian radiokimia radiofarmaka (90 - 100 %) [10]. Walaupun radiofarmaka mempunyai kemurnian radiokimia yang tinggi belum tentu dapat diaplikasikan bila tidak ditunjang oleh uji biologisnya.

Nasib sediaan radiofarmaka di dalam tubuh dapat diketahui dengan jalan melakukan uji biodistribusi untuk mengetahui penimbunan suatu sediaan pada organ tertentu serta lamanya berada pada organ tersebut.

Dari hasil percobaan penyidikan pada hewan percobaan, tidak terlihat adanya penimbunan aktivitas pada ginjal (Gambar 1).



**Gambar 1.** Hasil penyidikan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada tikus putih normal dengan waktu 30 menit setelah penyuntikan secara intra vena.

Hasil penyidikan ini ditunjang pula oleh uji biodistribusi senyawa tersebut pada jenis hewan yang sama (Tabel 1). Dari data diperoleh bahwa penimbunan aktivitas pada ginjal relatif kecil baik pada 5 menit ( $2,50 \pm 0,40$  %) maupun pada 30 menit ( $3,81 \pm 0,41$  %) setelah penyuntikan secara intra vena. Selain dari pada itu, dari percobaan terlihat juga bahwa penimbunan aktivitas  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada tulang relatif besar dibandingkan dengan organ-organ lain, yang 30 menit setelah penyuntikan memberikan hasil sebesar  $5,87 \pm 0,75$  % dan pada 3 jam setelah penyuntikan masih memberikan hasil yang relatif tinggi sebesar  $2,41 \pm 0,93$  %. Sedangkan pada organ-organ lain terlihat bahwa penimbunan aktivitas senyawa tersebut menurun dengan cepat dengan bertambahnya waktu.

**Tabel 1.** Penetapan penimbunan aktivitas radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada tikus putih normal.

Organ	Penimbunan aktivitas per gram organ (%)					
	5 menit	15 menit	30 menit	60 menit	120 menit	180 menit
Kulit	$7,53 \pm 1,57$	$4,54 \pm 0,77$	$7,10 \pm 1,88$	$1,62 \pm 0,77$	$1,12 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,07$
Otot	$2,82 \pm 0,23$	$1,00 \pm 0,16$	$1,58 \pm 0,24$	$0,40 \pm 0,11$	$0,25 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,01$
Tulang	$4,50 \pm 0,59$	$3,58 \pm 0,34$	$5,87 \pm 0,75$	$2,26 \pm 0,34$	$2,91 \pm 0,80$	$2,41 \pm 0,93$
Usus	$2,85 \pm 0,14$	$1,06 \pm 0,11$	$1,93 \pm 0,33$	$1,23 \pm 1,16$	$0,47 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,05$
Hati	$4,21 \pm 0,54$	$1,65 \pm 0,31$	$2,99 \pm 0,19$	$0,96 \pm 0,24$	$0,82 \pm 0,25$	$0,59 \pm 0,09$
Limpa	$3,28 \pm 0,20$	$1,10 \pm 0,11$	$2,16 \pm 0,41$	$0,54 \pm 0,14$	$0,50 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,03$
Ginjal	$2,57 \pm 0,40$	$3,29 \pm 0,26$	$3,81 \pm 0,41$	$3,04 \pm 0,58$	$3,80 \pm 0,68$	$3,23 \pm 0,56$
Jantung	$3,19 \pm 0,45$	$1,21 \pm 0,19$	$2,23 \pm 0,25$	$0,59 \pm 0,17$	$0,43 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,03$
Paru-paru	$5,72 \pm 0,14$	$2,81 \pm 0,44$	$4,04 \pm 0,70$	$1,19 \pm 0,19$	$1,20 \pm 0,34$	$0,58 \pm 0,08$
Tiroid	$8,01 \pm 0,47$	$3,42 \pm 0,59$	$2,69 \pm 1,87$	$1,81 \pm 0,37$	$1,10 \pm 0,07$	$0,64 \pm 0,06$
Lambung	$4,19 \pm 0,27$	$1,66 \pm 0,17$	$3,16 \pm 0,62$	$0,91 \pm 0,17$	$1,52 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$

Adanya penimbunan aktivitas  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada ginjal dapat disebabkan karena terjadinya ikatan antara senyawa tersebut dengan metalotionoin yang terdapat pada bagian tubulus proksimal dari ginjal, sedangkan untuk  $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA, penimbunan aktivitas terjadi pada bagian korteks ginjal [9].

Dalam pengujian biologis radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA, sebaiknya digunakan hewan percobaan yang mengandung jaringan tumor khususnya tumor pada bagian medula tiroid. Akan tetapi sehubungan dengan belum tersedianya hewan percobaan tersebut, maka pengujian ini dilakukan pada hewan percobaan normal, terlihat bahwa aktivitas yang terdapat pada tiroid menurun dengan cepat, dalam waktu 1 jam aktivitas tinggal  $1,81 \pm 0,37$  %. Walaupun demikian, dari hasil percobaan ini, diperoleh bahwa  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA tidak terakumulasi dalam ginjal seperti  $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA yang dibuat dalam suasana asam [6], yang berarti bahwa senyawa tersebut mempunyai sifat biologis yang berbeda di dalam tubuh dengan  $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA. Pengujian klinis radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA telah dilakukan oleh beberapa peneliti pada pasien yang menderita kanker medula tiroid dan diperoleh penimbunan radioaktivitas dengan intensitas yang tinggi pada daerah tersebut [2,3].

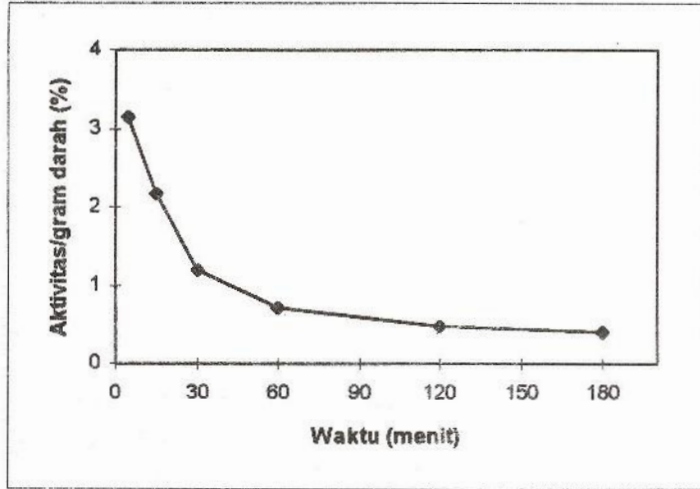
Mekanisme penimbunan  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada kanker medula tiroid atau jaringan tumor lainnya belum diketahui dengan jelas. Diduga berhubungan dengan adanya abnormalitas lokal dari metabolisme kalsium fosfat [2]. Hirano menyatakan bahwa mekanisme penimbunan  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA pada sel tumor sama seperti mekanisme penimbunan molekul fosfat yang disebabkan adanya peningkatan metabolisme protein pada sel tumor tersebut [4].

Gambar 2 menunjukkan uji *clearance* radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA di dalam darah hewan percobaan tikus putih. Dari hasil ini diperoleh bahwa  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA mempunyai waktu *clearance* yang cepat, yang dalam waktu 5 menit setelah penyuntikan secara intra vena, aktivitas per gram darah tinggal  $3,14 \pm 0,66$  % yang kemudian menurun hingga  $0,41 \pm 0,14$  % dalam waktu 180 menit setelah penyuntikan. Hasil ini ditunjang oleh data biodistribusi dengan penimbunan aktivitas pada organ-organ lain dalam selang waktu tersebut.

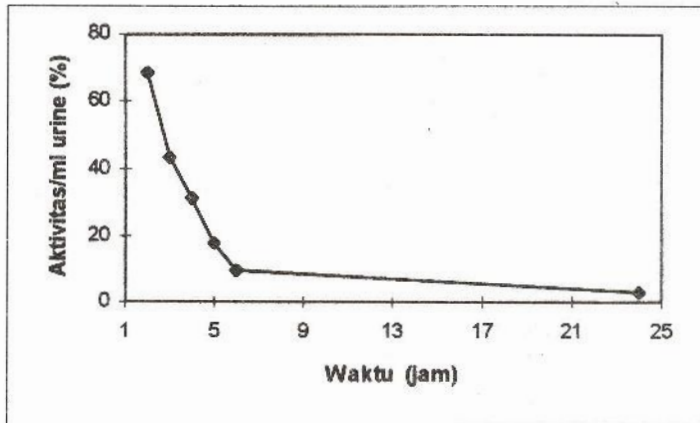
Uji *clearance* radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA di dalam urine ditampilkan pada Gambar 3. Dalam waktu 2 jam setelah penyuntikan secara intra vena, aktivitas per mL urine adalah  $68,37 \pm 2,43$  %. Pada selang waktu 6 jam setelah penyuntikan, aktivitas per mL urine tinggal  $9,40 \pm 2,74$  %, sehingga dalam waktu 24 jam sebagian besar aktivitas  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA telah dikeluarkan dari dalam tubuh, terlihat dengan rendahnya aktivitas per mL urine ( $2,62 \pm 1,63$  %). Dari hasil urine diperoleh bahwa ekskresi sediaan melalui urine cukup cepat sehingga dosis absorpsi yang diterima pasien rendah.



Untuk mendapatkan kepastian bahwa senyawa tersebut dapat diaplikasikan dalam bidang kedokteran, khususnya untuk diagnosis kanker medula tiroid, dalam penelitian lanjutan yang bekerja sama dengan rumah sakit, akan dilakukan uji klinis pada *volunter* yang diduga menderita penyakit tersebut.



Gambar 2. Uji *clearance* radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA dalam darah tikus putih normal.



Gambar 3. Uji *clearance* radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA dalam urine tikus putih normal.

## KESIMPULAN

Radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA tidak terakumulasi dalam ginjal ( $3,81 \pm 0,41$  %) seperti halnya senyawa  $^{99m}\text{Tc}^{(IV)}$ -DMSA yang dibuat dalam suasana asam.

$^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA mempunyai waktu *clearance* yang cepat di dalam darah, yang dalam waktu 5 menit setelah penyuntikan, aktivitas per gram darah tinggal  $3,14 \pm 0,66$  %.

Ekskresi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA sebagian besar melalui urine, dalam waktu 6 jam setelah pemberian secara intra vena, sebagian besar aktivitas senyawa tersebut telah dikeluarkan dari dalam tubuh.

## DAFTAR PUSTAKA

1. CLARKE, S.E.M., LAZARUS, Cr., WRAIGHT, P., "Pentavalent ( $^{99m}\text{Tc}$ )-DMSA, ( $^{131}\text{I}$ )-MIBG, and ( $^{99m}\text{Tc}$ )-MDP : An Evaluation of Three Imaging Techniques in Patiens with Medullary Carcinoma of the Thyroid", J. Nucl. Med., 29 (1988) 33 - 38.
2. GUERRA, U., PIZZOCARO, C., TERZI, A., GIUBBINI, R., BESTAGNO, M., "The Use of  $^{99m}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA as Imaging for the Medullary Thyroid Carcinoma (MCT)", J. Nucl. Med. and Allied Sci., 32 (1988) 242 - 247.
3. HIRANO, T., TOMOYOSHI, K., ZHANG, Y.J., ISHIDA, T., INOUE, T., ENDO, K., "Preparation and Clinical Evaluation of Technetium-99m Dimercaptosuccinic acid for Tumor Scintigraphy", Eur. J. Nucl. Med., 21 (1994) 82 - 85.
4. HIRANO, T., OTAKE, H., YOSHIDA, I. and ENDO, K., "Primary Lung Cancer SPECT Imaging with Pentavalent Technetium-99m-DMSA", J. Nucl. Med., 36 (1995) 202 - 207.
5. NURLAILA Z., MIMIN R.S., ISWAHYUDI, "Penandaan kit kering DMSA dengan teknesium-99m dalam suasana basa serta uji stabilitasnya", (belum terbit).
6. NURLAILA, Z., HANAFIAH A., "Pembuatan Kit Kering Asam 2,3-dimerkaptosuksinat (DMSA) dan Penandaannya dengan Teknesium-99m", Hasil Penelitian Pusat Produksi Radioisotop, 1 (1996) 1 - 8
7. OHTA, H., YAMAMOTO, K., ENDO, K., MORI, T.,HAMANAKA, D., SHIMAZU, A., IKEKUBO, H., MAKIMOTO, K., IIDA, Y., KONISHI, J., MORITA, R., HATA, N., HORIUCHI, K., YOKOYAMA, A., TORIZUKA, K. and KUMA, K., "A New Imaging Agent for Medullary Carcinoma of the Tyroid", J. Nucl. Med., 25 (1984) 323 - 325.

8. OHTA, H., ENDO, K., FUJITA, T., "Clinical Evaluation of Tumour Imaging Using <sup>99m</sup>Tc(V) Dimercapto Succinic, A New Tumor-Seeking Agent", Nucl. Med. Commun., 9 (1988) 105 - 116.
9. OWUNWANNE, A., PATEL, M., SADEK, S., The Handbook of Radiopharmaceuticals, 1<sup>st</sup> edition, Chapman & Hall Medical, London, (1995) 93 - 94.
10. SODEE, D.B., EARLY, P.J., Mosby Manual of Nuclear Medicine Procedures, 3<sup>rd</sup> ed., The CV Mosby Co., Toronto, (1981) 203 - 211