

UJI TOKSISITAS SENYAWA BERTANDA ^{99m}Tc -KANAMISIN SEBAGAI SEDIAAN DIAGNOSIS INFEKSI

Iim Halimah¹, Eva Maria Widyasari¹, Iswahyudi¹, Ahmad Sidik¹, Ihutma Meliana
Simanjan² dan Aang Hanafiah Ws²

¹Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan, Jl. Tamansari No. 71, Bandung, 40132

²Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Jl. Soekarno Hatta No. 354, Bandung

ABSTRAK

UJI TOKSISITAS SENYAWA BERTANDA ^{99m}Tc -KANAMISIN SEBAGAI SEDIAAN DIAGNOSIS INFEKSI. Senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamisin adalah sediaan berbentuk senyawa kompleks antara kanamisin dengan radionuklida teknesium-99m dan digunakan untuk diagnosis infeksi. Uji toksisitas ini dilakukan untuk melengkapi salah satu persyaratan penemuan dan atau pengembangan obat baru, terutama yang terkait dengan keselamatan dan keamanan pasien. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui toksisitas sediaan kanamisin berupa kit kering maupun yang telah ditandai dengan teknesium-99m. Pengamatan dilakukan terhadap mencit (*Mus musculus*) setelah pemberian sediaan secara intravena sesuai metode yang tertera dalam Farmakope Indonesia. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kit kering kanamisin yang diberikan secara intravena pada mencit sebanyak 2,27 mg yang setara dengan 873,08 mg pada manusia tidak menimbulkan gejala toksik. Sementara pengujian toksisitas ^{99m}Tc -kanamisin didapatkan bahwa pada dosis 9,25 mCi/0,5 mL atau yang setara dengan peningkatan 711,54 kali dosis konversi pada manusia tidak menimbulkan gejala abnormalitas ataupun kematian mencit. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pemberian sediaan ^{99m}Tc -kanamisin secara intravena sebagai sediaan diagnosis infeksi sangat aman digunakan pada manusia.

Katakunci: ^{99m}Tc -kanamisin, uji toksisitas, infeksi

ABSTRACT

TOXICITY TEST OF ^{99m}Tc -KANAMYCIN LABELLED COMPOUND AS A DIAGNOSIS AGENT FOR INFECTION. Labelled compound of ^{99m}Tc -kanamycin is a complex compound between kanamycin with radionuclide technetium-99m and is used for diagnosis of infection. This toxicity test was conducted to complete one of the requirements for the discovery and development of new drugs, especially those related to safety and security of patients. The purpose of this research was to determine the toxicity of kanamycin dry kit and that has been labelled with technetium-99m. Observations carried out on mice (*Mus musculus*) after intravenous administration according to the methods specified in the Pharmacopoeia of Indonesia. The results showed that the dry kit kanamycin that is administered intravenously in mice as much as 2.27 mg equivalent to 873.08 mg in human does not cause toxic symptoms. While the toxicity test of ^{99m}Tc -kanamycin was found that at doses of 9.25 mCi/0.5 mL or equivalent with increased 711.54 times the human dose conversion do not cause abnormality symptoms or death of mice. Thus, it can be concluded that the administration of ^{99m}Tc -kanamycin intravenously as a diagnosis agent of infection is very safe to use in human.

Keywords: ^{99m}Tc -kanamycin, toxicity test, infection

1. PENDAHULUAN

Infeksi merupakan invasi tubuh oleh patogen atau mikroorganisme ke dalam tubuh yang mampu menyebabkan sakit. Penyakit akan timbul jika patogen berkembang biak dan menyebabkan perubahan pada jaringan normal [1].

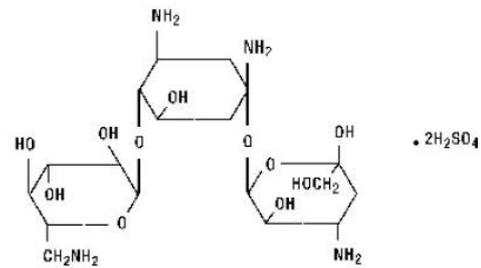
Penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif maupun gram negatif merupakan penyakit yang penyebarannya sangat luas dan dapat menjangkiti seluruh lapisan masyarakat. Penentuan daerah terjadinya infeksi yang tepat dan cepat dapat memudahkan dalam mengatasi penyakit. Teknik diagnosis dengan metode pencitraan (*imaging*) menggunakan beberapa peralatan diantaranya *magnetic resonance imaging* (MRI), *ultrasonography* (USG), maupun *computed tomography scan* (CT-Scan) hanya menunjukkan adanya abnormalitas yang disebabkan oleh perubahan morfologi, sehingga tidak cukup untuk memberikan diagnosis yang tepat. Untuk mengatasi masalah ini, teknik diagnosis dengan metode pencitraan menggunakan radiofarmaka dapat dijadikan solusi. Teknik ini memiliki kelebihan, diantaranya dapat menunjukkan adanya abnormalitas berdasarkan perubahan fungsi dan morfologi suatu organ. Selain itu, biodistribusi dan kinetiknya di dalam tubuh dapat ditampilkan dan dikuantifikasi [2].

Dalam bidang kedokteran nuklir, teknesium- 99m merupakan radionuklida yang dipakai secara luas untuk tujuan diagnosis. Hal ini disebabkan beberapa sifat yang menguntungkan dari radionuklida tersebut sebagai penyidik organ, yaitu dapat dihasilkan dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, mempunyai umur paruh yang pendek (6 jam), memancarkan sinar gamma murni dengan energi yang ideal untuk pencitraan dengan kamera gamma (140 keV), bersifat steril, dan bebas piragen [3].

Kanamisin merupakan antibiotik yang termasuk dalam golongan aminoglikosida yang bekerja menghambat proses sintesis protein mikroorganisme, dan termasuk golongan antibiotika berspektrum luas, sehingga dapat berinteraksi dengan bakteri gram negatif maupun gram positif. Sediaan kanamisin digunakan untuk mengobati infeksi jika penisilin ataupun obat lain yang kurang kuat aktivitas antibakterinya tidak dapat digunakan. Adapun infeksi yang biasanya diobati menggunakan kanamisin adalah infeksi pada saluran pernafasan, kulit, jaringan lunak, perut, dan infeksi pada saluran kemih [4,5].

Selain cara kerjanya yang dapat menjangkau daerah infeksi, secara kimiawi kanamisin memiliki beberapa gugus fungsi, seperti $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, dan $-\text{O}-$, sehingga mudah berikatan dengan

^{99m}Tc tanpa memerlukan *bifunctional chelating agents* [4].



Gambar 1. Struktur kanamisin

Pada penelitian Widyasari, dkk [6], kanamisin telah berhasil ditandai dengan teknesium- 99m melalui metode penandaan langsung, dengan efisiensi penandaan dan kemurnian radiokimia di atas 90%. Berhasilnya penandaan kanamisin dengan efisiensi yang tinggi ini menjadikan ^{99m}Tc -kanamisin berpeluang untuk dapat dijadikan sebagai sediaan radiofarmasi untuk deteksi dini penyakit infeksi.

Seperti halnya obat-obatan lain, sebelum suatu radiofarmaka disetujui penggunaannya untuk manusia, perlu diketahui efek toksik dan dosis yang aman untuk digunakan [3]. Dengan demikian, sediaan ^{99m}Tc -kanamisin pun perlu dilakukan uji toksisitas sesuai dengan persyaratan sediaan farmasi.

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui efek toksik kit kering kanamisin maupun senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamisin, melalui pengamatan terhadap perilaku hewan percobaan yang telah diinjeksi sehingga dapat diketahui tingkat keamanannya bagi manusia.

2. TATA KERJA

2.1. Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pencacah saluran tunggal/*Single Channel Analyzer* (SCA) (ORTEC, model 2890) sebagai pencacah radioaktivitas, *syringe*, vial, perangkat kromatografi, *dose calibrator* (Victoreen), dan alat gelas lainnya yang dipergunakan sesuai keperluan.

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: kit kering kanamisin buatan PSTNT BATAN Bandung, larutan radioisotop ^{99m}Tc -pertechnetat (PT. BATAN Teknologi), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich), aseton (E Merck), NaOH (E. Merck), aquabidest steril (IPHA), NaCl fisiologis

steril (IPHA), ITLC-SG dan kertas Whatman 3 (Agilent) untuk kromatografi. Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) galur Swiss.

Kegiatan penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik (*ethical approval*) dari Komisi Etik Penggunaan dan Pemeliharaan Hewan Percobaan (KEPPHP) BATAN dengan dokumen No. 016/RR 03/KEPPHP/2013 tanggal 31 Mei 2013.

2.3. Penandaan ^{99m}Tc-kanamisin

Sebanyak 1 mL aquabidest steril dimasukkan ke dalam vial berisi kit kering kanamisin, kocok hingga larut. Tambahkan sebanyak 1 mL larutan radioisotop ^{99m}Tc-perteknetat dengan aktivitas 5 mCi, yang diambil dari generator ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. Campuran tersebut dikocok sempurna dan diinkubasi pada suhu kamar selama 30 menit, sehingga dihasilkan senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin.

2.4. Uji kemurnian radiokimia senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin

Kemurnian radiokimia senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin ditentukan dengan metode kromatografi kertas dengan menggunakan kertas ITLC-SG sebagai fase diam dan NaOH 0,5 N sebagai fase gerak untuk memisahkan pengotor ^{99m}TcO₂ (tereduksi bebas), sedangkan untuk memisahkan pengotor ^{99m}TcO₄⁻ (^{99m}Tc-perteknetat bebas) digunakan kertas Whatman 3 sebagai fase diam dan aseton sebagai fase gerak. Setiap potongan ITLC-SG dan kertas Whatman 3 dicacah menggunakan alat pencacah saluran tunggal.

Perhitungan:

Kertas kromatografi ITLC-SG dengan larutan pengelusi NaOH 0,5N

$$R_f \text{ } ^{99m}\text{TcO}_2 = 0,0$$

$$R_f \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- + \text{ } ^{99m}\text{Tc-kanamisin} = 1,0$$

$$\% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_2 =$$

$$\frac{\text{Cacahan pada } R_f \text{ } ^{99m}\text{TcO}_2}{\text{Total cacahan}} \times 100\%$$

Kertas kromatografi Whatman 3 dengan larutan pengelusi aseton

$$R_f \text{ } ^{99m}\text{TcO}_2 + \text{ } ^{99m}\text{Tc-kanamisin} = 0,0$$

$$R_f \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- = 1,0$$

$$\% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- =$$

$$\frac{\text{Cacahan pada } R_f \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4}{\text{Total cacahan}} \times 100\%$$

% ^{99m}Tc-kanamisin:

$$= 100\% - (\% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_2 + \% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^-)$$

2.5. Uji toksisitas kit kering kanamisin

Uji toksisitas kit kering kanamisin dan senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin dilakukan menggunakan prosedur yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi IV [7], yaitu dengan menyuntikkan secara intravena kepada 5 ekor mencit masing-masing 0,5 mL sediaan uji. Sediaan uji dinyatakan memenuhi syarat, kecuali dinyatakan lain, jika tidak seekor mencit pun mati dalam waktu 24 jam. Hewan uji yang tidak memperlihatkan gejala abnormalitas kemudian diobservasi selama 2-4 minggu.

Uji toksisitas kit kering kanamisin dilakukan dengan menyuntikkan sediaan uji kit kering kanamisin sebanyak 0,5 mL secara intravena kepada 5 (lima) kelompok mencit, dengan jumlah individu pada tiap kelompok adalah 5 ekor mencit. Kelompok tersebut merupakan variasi dosis kanamisin yang diberikan, yaitu 0,25; 0,57; 0,83; 1,25; 2,27 dan 5 mg/ekor. Mencit diamati perilakunya, dan dicatat apabila ada tingkah laku yang abnormal dan kematian sesaat setelah pemberian sediaan.

2.6. Uji toksisitas senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin

Uji toksisitas senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin dilakukan dengan menyuntikkan senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin sebanyak 0,5 mL secara intravena kepada 4 (empat) kelompok mencit, dengan jumlah individu pada tiap kelompok adalah 5 ekor mencit. Setiap kelompok mencit merupakan variasi radioaktivitas senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin yang diinjeksikan, yaitu 0,013; 0,325; 0,650; dan 9,250 mCi/ekor.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Penandaan kit kering kanamisin

Kit kering kanamisin telah berhasil ditandai dengan radioisotop teknesium-99m, dengan formula seperti tertera dalam Tabel 1.

Tabel 1. Formula ^{99m}Tc-kanamisin [4]

Zat	Berat
Kanamisin	5 mg
SnCl ₂	20 µg
Na ^{99m} TcO ₄	ditambahkan hingga volume 2 mL
pH sebelum ditambah Na ^{99m} TcO ₄ = 9	
pH setelah ditambah Na ^{99m} TcO ₄ = 8	

Berdasarkan struktur kimianya, kanamisin memiliki beberapa gugus fungsi pendonor elektron, seperti $-NH_2$, $-OH$, dan $-O-$ karena itu, senyawa ini memungkinkan untuk berikatan dengan radioisotop $^{99m}Tc(VII)$. Senyawa $^{99m}Tc(VII)$ sangat stabil sehingga sulit untuk bereaksi dengan ligan untuk membentuk kompleks. Agar dapat bereaksi dengan ligan maka teknesium dalam bentuk perteknetat (TcO_4^-) dengan tingkat oksidasi (+7) harus direduksi menjadi teknesium dengan tingkat oksidasi yang lebih rendah. Untuk mengubah $Tc(VII)$ menjadi Tc dengan tingkat oksidasi yang lebih rendah dibutuhkan reduktor. Reduktor yang paling umum digunakan adalah senyawa Sn dalam bentuk $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ [3]. Daya reduksi Sn^{2+} termasuk tingkat menengah dengan toksisitas yang rendah. Sn termasuk logam amfoter, dapat bereaksi dengan asam maupun basa.

Senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamisin (dengan tingkat oksidasi +4 atau +5) ini memiliki pH 9. Menurut Saha (2010) semua radiofarmaka harus memiliki pH ideal yang sesuai dengan pH darah, yaitu 7,4. pH tersebut penting untuk kestabilan dan integritasnya di dalam darah. Meski demikian, pH radiofarmaka dapat bervariasi antara 2 dan 9 karena kapasitas buffer yang tinggi dari darah.

3.2. Uji kemurnian senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamisin

Kemurnian radiokimia senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamisin ditentukan dengan metode kromatografi kertas dengan menggunakan kertas ITLC-SG berukuran 1 x 10 cm sebagai fase diam dan $NaOH$ 0,5 N sebagai fase gerak untuk memisahkan pengotor $^{99m}TcO_2$ (tereduksi bebas, dengan tingkat oksidasi +4), sedangkan untuk memisahkan pengotor $^{99m}TcO_4^-$ (^{99m}Tc -perteknetat bebas) digunakan kertas Whatman 3 berukuran 1 x 10 cm sebagai fase diam dan aseton sebagai fase gerak. Kertas kromatografi dilusi di dalam *chamber* kromatografi tertutup yang berisi eluen. Kertas kromatografi yang telah terelusi dikeringkan menggunakan oven selama ± 10 menit pada suhu $60^\circ-80^\circ C$.

Tabel 2. Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamisin

Pengujian ke-	Radioaktivitas (mCi)	Kemurnian radiokimia (%)
1	0,013	95,16
2	0,325	94,49
3	0,65	90,21
4	9,25	88,6 *
Rata – rata (1 – 3)		93,29

*nilai tidak memenuhi persyaratan

Kromatogram kemudian dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm, kemudian radioaktivitas yang terdapat pada masing-masing potongan ditentukan dengan alat *Single Channel Analyzer* (SCA). Hasil uji kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamisin dirangkum dalam Tabel 2.

Secara umum persyaratan kemurnian radiokimia untuk radiofarmaka bertanda teknesium-99m adalah tidak lebih kecil dari 90% [8]. Berdasarkan hasil pengujian, kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamisin memenuhi persyaratan yaitu lebih dari 90%. Dari empat kali pengujian, terlihat bahwa semakin besar radioaktivitas $Na^{99m}TcO_4$ yang digunakan menghasilkan nilai kemurnian radiokimia yang semakin rendah. Hal ini terjadi kemungkinan karena terjadi radiolisis, dimana semakin besar radioaktivitas dari radionuklida maka semakin besar pula energi yang dihasilkan untuk merusak ikatan kimia suatu senyawa bertanda [3].

Metode kromatografi kertas digunakan pada penentuan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka karena metode ini aman, mudah dilakukan, efisien, dan cepat. Selain itu sampah radioaktif berupa potongan kertas dengan jumlah yang relatif sedikit dan mudah dikelola.

3.3. Uji toksisitas kit kering kanamisin

Kanamisin adalah salah satu antibiotik golongan aminoglikosida yang digunakan untuk pengobatan infeksi. Nilai LD_{50} dari kanamisin untuk pemakaian intravena pada mencit adalah 240mg/kg [9]. Pengujian toksisitas kit kering kanamisin perlu dilakukan untuk melihat pengaruh adanya toksisitas tambahan/gabungan yang mungkin ditimbulkan antara kanamisin dengan zat atau senyawa tambahan yang terdapat dalam kit kering. Kit kering kanamisin mengandung zat pereduksi yaitu $SnCl_2 \cdot 2H_2O$.

Hasil pengujian kit kering kanamisin terhadap mencit ditunjukkan pada Tabel 3. Baik pada kelompok I dengan dosis 0,25 mg hingga kelompok V dengan dosis 2,27 mg, sesaat setelah injeksi hingga pada pengamatan 14 hari setelah injeksi menunjukkan keadaan fisiologis yang normal dan tidak menunjukkan gejala toksik apapun. Namun, pada mencit kelompok VI dengan dosis 5 mg/ekor menunjukkan keadaan abnormal dengan gejala mencit diam dan pernapasan yang cepat, sesaat setelah diinjeksikan kit kanamisin.

Berdasarkan hasil percobaan menunjukkan bahwa kit kanamisin yang diberikan secara intravena pada mencit sebanyak 2,27 mg yang setara dengan 873,08 mg pada manusia tidak menimbulkan gejala toksik, dengan demikian kit kanamisin aman digunakan untuk mendiagnosis infeksi dengan dosis 5 mg/injeksi untuk manusia.

Tabel 3. Hasil pengujian toksisitas kit kanamisin

Peningkatan dosis (kali)	Dosis kanamisin/ekor (mg)	Dosis SnCl ₂ /ekor (µg)	Jumlah hewan	Sesaat setelah diinjeksi	Jumlah hewan mati
19,23	0,25	1	5	Normal	0
43,7	0,57	2,27	5	Normal	0
64,1	0,83	3,33	5	Normal	0
96,15	1,25	5	5	Normal	0
174,83	2,27	9,09	5	Normal	0
384,62	5	20	5	Abnormal *	0

3.4. Uji Toksisitas Radiofarmaka ^{99m}Tc-kanamisin

Pengujian toksisitas ^{99m}Tc-kanamisin dilakukan untuk melihat pengaruh penambahan radioisotop Na^{99m}TcO₄ pada kit kering kanamisin, apakah menimbulkan gejala toksik pada mencit atau tidak.

Faktor konversi dosis manusia ke mencit adalah sebesar 0,0026 [10]. Aktivitas yang direncanakan akan diberikan pada manusia adalah sebesar 5 mCi/injeksi intravena untuk sekali pemakaian.

Perhitungan konversi:

$$5 \text{ mCi} \times 0,0026 = 0,013 \text{ mCi.}$$

Dosis aktivitas 5 mCi untuk manusia bila dikonversikan ke dosis mencit menjadi 0,013 mCi/injeksi intravena untuk sekali pemakaian. Uji toksisitas dilakukan dengan menyuntikkan radiofarmaka ^{99m}Tc-kanamisin pada beberapa kelompok mencit dengan dosis yang ditingkatkan mulai 0,325 mCi sampai dengan 9,25 mCi, yaitu 25 kali sampai dengan 711,54 kali dosis awal, seperti tertera pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji toksisitas radiofarmaka ^{99m}Tc-kanamisin

Peningkatan dosis (kali)	Dosis Radioaktivitas/ekor (mCi)	Jumlah hewan	Sesaat setelah diinjeksi	Jumlah hewan mati
25	0,325	5	Normal	0
50	0,65	5	Normal	0
711,54	9,25	5	Normal	0

Hewan tetap menunjukkan keadaan yang normal dan hidup, meskipun diberikan dosis aktivitas yang semakin besar. Tidak satu ekor pun mencit percobaan yang mengalami abnormalitas maupun kematian, baik sesaat setelah sediaan diinjeksikan hingga 14 hari pengamatan.

Berdasarkan hasil pengujian, nampak bahwa toksisitas radiofarmaka ^{99m}Tc-kanamisin tidak dipengaruhi oleh besarnya aktivitas radioaktif dari Na^{99m}TcO₄. Pemberian radioaktif dengan aktivitas sebesar 9,25 mCi pada mencit yang setara dengan 3,557 Ci pada manusia tidak menimbulkan gejala toksik, sehingga penggunaan radiofarmaka ^{99m}Tc-kanamisin dengan aktivitas 5 mCi pada manusia sangat aman digunakan untuk mendiagnosis penyakit infeksi.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengujian, peningkatan dosis kanamisin dan SnCl₂ hingga 174,83 kali dosis pada manusia tidak menimbulkan efek toksik. Begitu pun peningkatan aktivitas ^{99m}Tc-perteknetat pada senyawa bertanda ^{99m}Tc kanamisin hingga 711,54 kali aktivitas yang akan diberikan pada manusia tidak menimbulkan efek toksik. Dengan demikian penggunaan senyawa bertanda ^{99m}Tc-kanamisin untuk diagnosis infeksi pada manusia sangat aman digunakan.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ungkapan terima kasih kami sampaikan kepada Bapak Epy Isabela atas bantuan teknis selama penelitian di laboratorium sintesis senyawa bertanda.

6. DAFTAR PUSTAKA

- POTTER, P.A., DAN PERRY, A.G., Buku Ajar Fundamental Keperawatan: Konsep, Proses, dan Praktik. Edisi 4. Volume 2, Alih Bahasa: Renata Komalasari, dkk. EGC Jakarta (2005).
- WELLING, M., FERRO-FLORES, G., AND PIRMETTIS, I., “Technetium-99m Labelled Infection Imaging Agents”, Eds, IAEA Radioisotopes And Radiopharmaceuticals

- Series No. 1, Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Status and Trends, Vienna (2009) 137-156.
3. SAHA, G.B., Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 6th ed., Springer-Verlag, New York (2010).
 4. ROOHI, S., MUSHTAQ, A., JEHANGIR, M., AND MALIK, S.A., Synthesis, quality control and biodistribution of ^{99m}Tc-kanamycin, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 267(2006) 561-566
 5. JEHANGIR, M., MUSHTAQ, A., MALIK, S.A., DAN ROOHI, S. (2007) : Synthesis and evaluation of ^{99m}Tc-kanamycin and ^{99m}Tc-isoniazid for infection imaging (Trends in Radiopharmaceuticals ISTR-2005, Proceedings of International Symposium), IAEA, Vienna (2005) 149-165.
 6. WIDYASARI, E.,M., ZAINUDDIN, N., DAN NURAENI, W., Penandaan kanamycin dengan radionuklida tenesium-99m sebagai sediaan untuk deteksi dini penyakit infeksi, Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop dan Radiasi 2(2)(2013) 91-100
 7. DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA, Farmakope Indonesia Edisi III, Jakarta (1995)
 8. THE UNITED STATE PHARMACOPEIA CONVENTION. “The United State Pharmacopeia of The United State of America-National Formulary (USP30-NF25)”, 3270-3288 (2006).
 9. (<http://www.zymoresearch.com/downloads/dl/file/id/238/a1003m.pdf>).
 10. HALIMAH, I., SUMPENA, Y., SUGIHARTI, R.J., DAN MISYETTI. Uji toksisitas akut radiofarmaka ^{99m}Tc-CTMP pada mencit (*Mus musculus*) (Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir Bandung, 3 Juni 2009), Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometrin Badan Tenaga Nuklir Nasional, Bandung (2009) 347.