

INDUKSI KANKER PADA TIKUS PUTIH *SPRAGUE DAWLEY* SEBAGAI HEWAN MODEL DALAM PENELITIAN RADIOFARMAKA

Hendris Wongso dan Iswahyudi

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri-BATAN
Jl. Tamansari 71 Bandung Telp. 022-2503997
Email : hendriswongso@batan.go.id

ABSTRAK

INDUKSI KANKER PADA TIKUS PUTIH *SPRAGUE DAWLEY* SEBAGAI HEWAN MODEL DALAM PENELITIAN RADIOFARMAKA. Umumnya, penelitian radiofarmaka untuk diagnosis kanker dilakukan dengan menggunakan hewan model khususnya tikus putih sebagai objek dari percobaan. Namun, untuk mendapatkan hewan model yang mengalami kanker terbilang relatif sulit. Berbagai metode untuk menciptakan hewan model seringkali belum optimal sehingga perlu dicari metode yang paling efektif dalam menginduksi terjadinya kanker pada hewan percobaan. Pada penelitian ini telah dilakukan induksi kanker melalui variasi dosis DMBA dan umur tikus putih Sprague Dawley untuk mendapatkan kejadian kanker yang paling tinggi, cepat, dan tingkat mortalitas yang rendah. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa peluang tertinggi kejadian kanker terjadi melalui pemberian dosis DMBA sebesar 17,5 mg/kg BB pada tikus berumur 4 minggu yaitu sebesar 100%. Waktu kejadian kanker paling cepat dihasilkan dari pemberian dosis DMBA sebesar 20 mg/kg BB pada tikus berumur 4 minggu yaitu selama 4,5 minggu. Sedangkan, tingkat mortalitas tikus yang diinduksi terjadi melalui pemberian dosis DMBA 25 mg/kg BB pada tikus yang berumur 4 minggu yaitu sebesar 75%. Selain itu, hasil uji tingkat afinitas sel kanker terhadap radiofarmaka ^{99m}Tc -Glutation juga relatif tinggi, yaitu sebesar 0,99% ID/g pada jam ke-3 pasca injeksi.

Kata kunci : induksi kanker, penelitian radiofarmaka, DMBA, tikus putih

ABSTRACT

CANCER INDUCTION ON WHITE RATS *SPRAGUE DAWLEY* AS MODELLED ANIMAL FOR RADIOPHARMACEUTICAL RESEARCH. Generally, radiopharmaceutical research for cancer diagnosis was carried out with modelled animal especially white rats as the study object. However, to get the animal cancer models was relatively difficult. Most methods for creating animal models was not optimal, so very important to find the effective method to induce cancer in experimental animals. This research has been conducted on cancer induction by variation of DMBA and age of Sprague-Dawley rats to obtain the highest incidence of cancer, fast, and low mortality rate. Results of this study showed that the incidence of cancer is most likely going through of DMBA dose of 17,5 mg/kg bw and 4 weeks of ages of rats with amount of 100%. Fastest time of cancer incidence happened with 20 mg/kg bw DMBA in 4 weeks of age rats with amount of 4,5 weeks. While induced with 25 mg/kg bw of DMBA on 4 weeks of age were showed the highest of mortality value of 75%. In addition, the test results of the rate radiopharmaceutical ^{99m}Tc -Glutathione affinity to cancer are also relatively high, amount to 0.99% ID/g at 3 hours post-injection.

Keywords : cancer induction, radiopharmaceutical research, DMBA, white rats

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit mematikan yang telah merenggut nyawa penduduk dunia. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (2007), di Indonesia pengidap kanker mencapai 10,2% dari proporsi total kejadian penyakit tidak menular sekaligus menjadi penyebab kematian ketujuh akibat penyakit [1]. Tahun 2007 UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*) melaporkan bahwa sebanyak 8 juta penduduk dunia meninggal akibat menderita kanker atau sekitar 13% dari total kematian akibat penyakit yang terjadi dan diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 11,8 juta kematian pada tahun 2030 [2]. Tingginya angka kematian akibat kanker dari tahun ke tahun tidak dapat lagi dipandang hanya dengan sebelah mata. Berbagai usaha untuk menanggulangi tingginya angka tersebut terus dilakukan baik oleh para peneliti, tenaga medis, dan akademisi yang salah satunya melalui kegiatan penelitian. Berbagai kegiatan penelitian mengenai kanker pada umumnya dilakukan dengan menggunakan objek percobaan yang dikenal sebagai hewan model. Pada umumnya hewan model yang digunakan untuk studi mengenai kanker adalah tikus.

Penggunaan tikus sebagai objek studi kanker telah banyak dilakukan, salah satunya di Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri (PTNBR-BATAN). Secara spesifik tikus digunakan sebagai hewan model untuk mendeteksi kanker oleh suatu sediaan radiofarmaka. Namun, dalam hal ini ada beberapa permasalahan yang timbul yaitu belum ditemukannya variabel optimal dalam menginduksi kanker untuk menghasilkan tikus model secara maksimal. Berbagai upaya kerap kali dilakukan dalam menginduksi terjadinya kanker pada tikus salah satunya menggunakan karsinogen jenis DMBA (*7,12 dimethyl benz (a) anthracene*). Penggunaan zat ini sebagai karsinogen didasarkan kepada sifat biologis dari zat bersangkutan yang mampu mengubah jaringan normal menjadi jaringan kanker melalui mekanisme radikal bebas [3].

Metode induksi zat karsinogen DMBA dengan dosis 20 mg/kg BB pada tikus yang terlalu dewasa yaitu berumur di atas 5 minggu hanya menghasilkan kejadian kanker dalam jumlah yang terbatas dan dalam waktu yang relatif lama. Hal ini juga diperparah dengan tingginya tingkat mortalitas tikus pada saat atau pasca induksi DMBA. Selain memboroskan sumber daya, keadaan yang seperti ini juga dapat menghambat kelancaran penelitian yang

dilakukan. Berdasarkan kenyataan di atas maka dirasa perlu untuk melakukan penelitian dalam upaya mencari dosis dan umur optimal tikus yang dapat memberikan peluang tertinggi terjadinya kanker, cepat, dan tingkat mortalitas yang rendah serta menghasilkan tingkat afinitas sel kanker yang tinggi terhadap radiofarmaka.

2. TATAKERJA

Metode yang digunakan dalam penelitian ini telah memperoleh ethical clearance penggunaan hewan percobaan dari Komisi Etik Pemeliharaan dan Penggunaan Hewan Percobaan (KEPPHP) Badan Tenaga Nuklir Nasional Tahun 2012.

2.1. Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah DMBA Sigma-Aldrich, alkohol teknis, minyak jagung, kertas merang, kertas tissue, radiofarmaka ^{99m}Tc -Glutation (GSH), dan tikus putih stock *Sprague Dawley* (SD) berumur 4 minggu dan 6 minggu sebanyak 18 ekor. Peralatan yang digunakan meliputi sonde, *conical tube*, *syhrink*, sendok spatel, peralatan gelas, pengaduk *vortex*, *single channel analyzer* (SCA) (Schlumberger), *dose calibrator* (*Victoreen*), dan neraca analitik (Mettler Toledo).

2.2. Pembuatan Larutan Karsinogen

Pembuatan larutan karsinogen dilakukan dengan melarutkan sejumlah tertentu serbuk DMBA ke dalam larutan minyak jagung sesuai dengan volume tertentu sehingga diperoleh konsentrasi yang dibutuhkan. Selanjutnya dilakukan proses homogenasi diaduk dengan pengaduk *vortex* selama lebih kurang 15 menit sampai larutan terlihat homogen.

2.3. Induksi Karsinogen pada Tikus *Sprague Dawley* (SD)

Induksi karsinogen dilakukan pada tikus betina dengan agen karsinogen DMBA. Dosis induksi yang diberikan adalah sebesar 17,5 mg/kg BB, 20 mg/kg BB, dan 25 mg/kg BB. Sedangkan tikus yang digunakan berumur 4 minggu dan 6 minggu. Rancangan penelitian dilakukan dengan tiga kali ulangan untuk masing-masing perlakuan. Proses induksi

dilakukan secara kontinyu 2 minggu sekali selama 8 minggu. Pemberian DMBA dilakukan peroral dengan memberikan sejumlah volume (mL) DMBA sesuai dosis ke bagian mulut hingga menyusuri esofagus menggunakan alat sonde. Selanjutnya tikus yang telah diinduksi dipelihara selama 4-6 bulan untuk mengetahui perkembangan nodul kankernya.

Perhitungan volume pemberian DMBA diperlihatkan oleh Tabel 1 berikut [4].

Tabel 1. Perhitungan Dosis Pemberian DMBA

| Dosis | Perhitungan Volume DMBA (ml) |
|---------------|---|
| 17,5 mg/kg BB | $\frac{0,0175 \text{ mg/kg} \times \text{BB (g)}}{4 \text{ mg/ml}}$ $= 0,00438 \times \text{BB (g)}$ |
| 20 mg/kg BB | $\frac{0,0200 \text{ mg/kg} \times \text{BB (g)}}{4 \text{ mg/ml}}$ $= 0,00500 \times \text{BB (g)}$ |
| 25 mg/kg BB | $\frac{0,0250 \text{ mg/kg} \times \text{BB (g)}}{4 \text{ mg/ml}}$ $= 0,00625 \times \text{BB (g)}$ |

2.4. Palpasi Nodul Kanker

Palpasi (perabaan) nodul kanker pada tikus yang telah diinduksi DMBA dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya perkembangan jaringan kanker pada tikus tersebut. Palpasi dilakukan pada semua tikus yang telah selesai diinduksi setiap 1-2 kali seminggu selama 4-6 bulan. Proses palpasi dilakukan dengan meraba seluruh tubuh tikus kemudian apabila ada nodul (organ kanker) dicatat diameter dan jumlah nodul sebagai hewan yang mengidap kanker [4].

2.5. Perhitungan Peluang Terjadinya Kanker

Peluang terjadinya kanker dihitung dengan membagi jumlah tikus yang terkena kanker dengan total tikus percobaan yang digunakan untuk masing-masing dosis dikalikan 100%. Secara matematis ditulis dengan persamaan berikut ini :

$$\% \text{ Peluang kanker} = \frac{\text{Jumlah tikus yang terkena kanker}}{\text{Jumlah seluruh tikus percobaan}} \times 100\%$$

2.6 Uji Tingkat Afinitas Sel Kanker Terhadap Radiofarmaka

Uji tingkat afinitas sel kanker terhadap radiofarmaka dilakukan pada tikus yang positif mengidap kanker dengan menginjektikan ^{99m}Tc -GSH melalui vena ekor (intra vena). Dosis radiofarmaka ^{99m}Tc -GSH yang digunakan sebesar 100-200 μCi . Selanjutnya setelah satu jam pasca injeksi dilakukan pembedahan untuk mengambil benjolan kanker. Kanker tersebut kemudian ditimbang, selanjutnya dihitung cacahannya dengan SCA sehingga didapatkan cacahan afinitas per gram kanker. Nilai cacahan kemudian diolah untuk mendapatkan % ID/g kanker dengan rumus perhitungan sebagai berikut.

$$\% \frac{\text{ID}}{\text{g}} = \frac{\text{Cacahan per gram organ}}{\text{Cacahan dosis yang diberikan}} \times 100\%$$

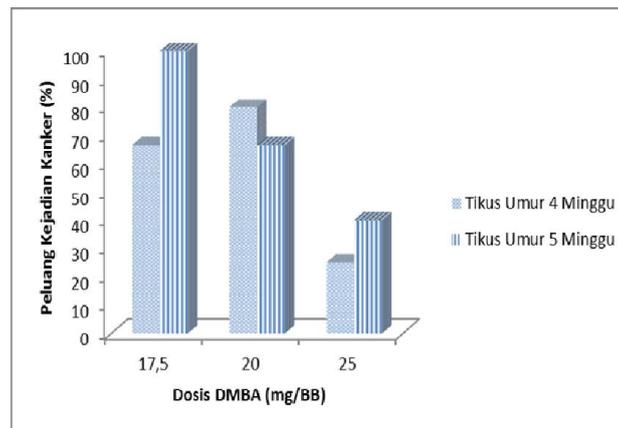
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pembentukan kanker pada tikus yang diinduksi dengan DMBA dipengaruhi oleh banyak faktor. Di dalam penelitian ini, diamati dua faktor yaitu variasi dosis DMBA dan umur tikus. Kedua faktor ini sangat berpengaruh terhadap peluang kejadian kanker, lama kejadian kanker pasca induksi DMBA, dan tingkat mortalitas tikus. Peluang tertinggi kejadian kanker terjadi pada tikus yang berumur 5 minggu dengan pemberian dosis DMBA 17,5 mg/kg BB yaitu sebesar 100%. Sedangkan peluang terendah kejadian kanker terjadi pada tikus yang berumur 4 minggu dengan pemberian dosis DMBA sebesar 25 mg/kg BB yaitu sebesar 25% seperti terlihat pada Gambar 1.

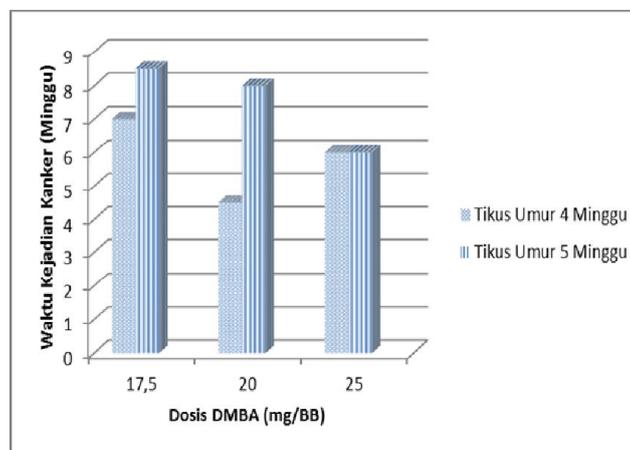
Hasil penelitian membuktikan bahwa kenaikan dosis DMBA tidak linear dengan kenaikan peluang kejadian kanker pada tikus. Ini dikarenakan faktor dosis akan membentuk kanker dengan formasi, latensi, dan multisiplisitas bervariasi [5].

Pengukuran lama kejadian kanker pada tikus pasca induksi menunjukkan bahwa waktu kejadian kanker tercepat terjadi pada pemberian DMBA 20 mg/kg BB yaitu selama 4,5 minggu pada tikus yang berumur 4 minggu. Sedangkan waktu untuk menginduksi kanker paling lama terjadi pada pemberian DMBA 17,5 mg/kg BB dengan umur tikus 5 minggu yaitu sebesar 8,5 minggu pasca induksi.

Pada Gambar 2 terlihat bahwa umur tikus 4 minggu lebih cepat memberikan kejadian kanker dibanding umur tikus 5 minggu.



Gambar 1. Peluang kejadian kanker pada tikus putih.



Gambar 2. Lama waktu kejadian kanker pada tikus putih pasca induksi DMBA.

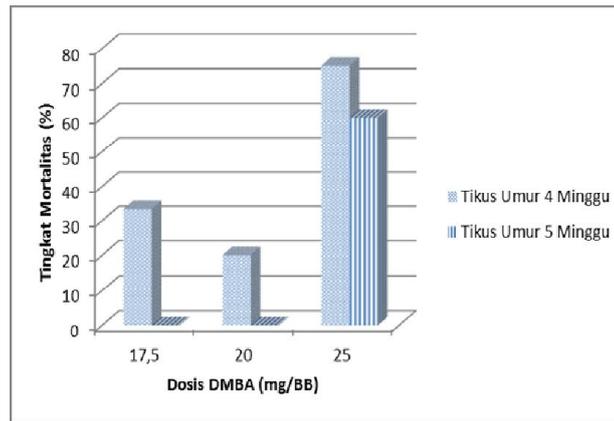
Hal ini dapat dikarenakan semakin rendah umur tikus maka semakin tinggi sensitifitas tikus terhadap DMBA. Tingkat sensitifitas yang tinggi menyebabkan semakin tinggi pula aktivitas karsinogen di dalam tubuh tikus.

Hasil dari penelitian juga menunjukkan bahwa tingkat mortalitas tikus sangat dipengaruhi oleh dosis DMBA yang diberikan dan umur tikus.

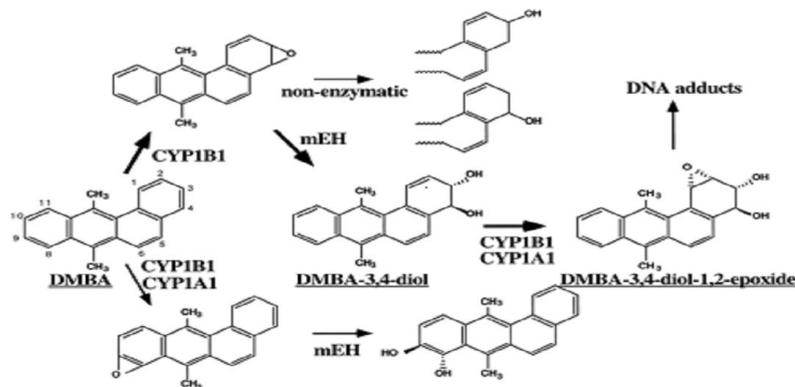
Gambar 3 memperlihatkan bahwa pemberian DMBA sebesar 25 mg/kg BB menunjukkan tingkat mortalitas tertinggi yaitu sebesar 75% untuk tikus yang berumur 4 minggu dan 60% untuk tikus yang berumur 5 minggu. Tingkat mortalitas terendah terjadi pada pemberian dosis DMBA 17,5 mg/kg BB dan 20 mg/kg BB pada tikus yang berumur masing-masing 5 minggu yaitu sebesar 0%. Dari data ini terlihat bahwa semakin tinggi

dosis DMBA dan semakin rendah umur tikus maka tingkat mortalitas relatif semakin tinggi begitu pula sebaliknya. Pada tikus yang berumur 4 minggu tingkat mortalitas dengan pemberian DMBA sebesar 17,5 mg/kg BB lebih tinggi dibanding dengan pemberian DMBA sebesar 20 mg/kg BB. Kondisi ini dapat terjadi karena adanya perbedaan daya tahan dan sensitifitas individu tikus yang diuji terhadap senyawa DMBA.

Terjadinya kematian pada tikus dikarenakan sifat toksik dari DMBA tersebut. Tingkat toksik yang terlalu tinggi akan menyebabkan daya tahan tikus menurun dan akhirnya menyebabkan kematian. DMBA yang merupakan suatu karsinogen dengan rumus empiris $C_{20}H_{16}$ telah diketahui sebagai senyawa yang toksik bagi tubuh.



Gambar 3. Tingkat mortalitas tikus putih pasca induksi DMBA.



Gambar 4. Proses metabolisme DMBA dalam menginduksi karsinogenesis [9]

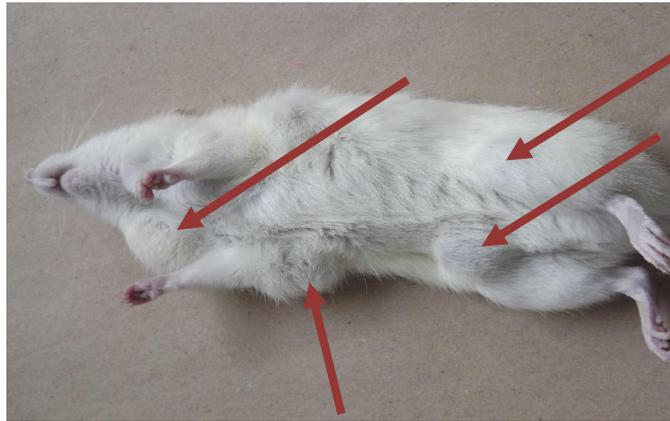
Senyawa ini di dalam tubuh hewan pengerat akan bereaksi dengan sitokrom P-450 untuk membentuk ikatan kovalen dengan DNA sel yang aktif sehingga menyebabkan *DNA adducts* [6]. Menurut Meiyanto *et al*, 2007 DMBA secara umum dapat mengakibatkan mutasi gen ras [7]. Burchiel *et al*, 1993 menambahkan bahwa senyawa DMBA sangat bersifat sitotoksik yang dapat menyebabkan apoptosis pada sel limfoma A21.1 murine B [8].

Beberapa fakta di atas tersebut mengindikasikan bahwa DMBA merupakan senyawa yang dapat menyebabkan kematian. Gejala klinis yang dapat ditimbulkan oleh senyawa ini antara lain gangguan proses pencernaan, pernapasan, serta dapat menimbulkan iritasi pada kulit, mata, dan saluran gastrointestinal [6].

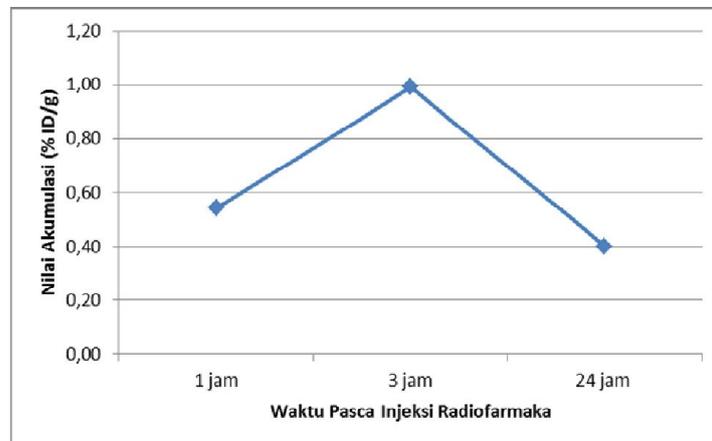
Aktivitas karsinogenik DMBA terjadi melalui aktivasi metabolisme dalam memicu proses karsinogenesis. Pada Gambar 4 terlihat bahwa senyawa aktif dari DMBA yang dapat

menyebabkan *DNA adducts* adalah DMBA 3,4-diol-1,2-epoxide. Senyawa aktif ini merupakan penentu mutasi pada gen yang berfungsi mengendalikan siklus sel. Ketidakhormalan siklus sel tersebut berdampak pada pembelahan sel yang tidak terkontrol sehingga menghasilkan sel kanker.

Secara morfologi, tikus yang mengalami kanker terlihat dari adanya benjolan di sekitar tubuh. Ukuran benjolan dan jumlah benjolan sangat bervariasi karena sangat tergantung dari lamanya kanker tersebut tumbuh pada jaringan tikus serta daya imunitas tikus tersebut. Menurut Kubatka *et al*, ada beberapa faktor yang telah diketahui mempengaruhi keberhasilan terjadinya kanker melalui induksi DMBA yaitu stock, umur, musim, jenis kelamin, dan dosis karsinogen [3]. Pada penelitian ini terlihat bahwa faktor umur tikus dan dosis DMBA memainkan peran yang signifikan dalam menginduksi terjadinya kanker pada tikus uji.



Gambar 5. Morfologi tikus kanker berumur 4 minggu pasca induksi DMBA 25 mg/BB
(Tanda panah menunjukkan benjolan kanker).



Gambar 6. Daya afinitas organ kanker terhadap radiofarmaka ^{99m}Tc -GSH.

Hasil uji daya afinitas kanker yang diinduksi dengan DMBA terhadap sediaan radiofarmaka ^{99m}Tc -GSH menunjukkan nilai yang relatif tinggi (Gambar 5). Uji ini bertujuan untuk mengetahui keefektifan senyawa DMBA dalam menginduksi terjadinya kanker pada tikus karena bisa saja benjolan yang terbentuk bukan merupakan kanker.

Gambar 6 menunjukkan bahwa organ kanker paling banyak mengakumulasi radiofarmaka ^{99m}Tc -GSH pada jam ke-3 pasca injeksi yaitu sebesar 0,99% ID/g. Sedangkan pada jam ke-1 pasca injeksi nilai afinitasnya sebesar 0,54% ID/g dan di jam ke-24 nilai afinitasnya 0,40% ID/g. Dari data tersebut dapat diindikasikan bahwa benjolan yang terbentuk tersebut adalah merupakan jaringan kanker yang terbentuk dari induksi DMBA. Hal ini dikarenakan pada penelitian terdahulu yang

dilakukan Wongso, *et al* ditunjukkan bahwa senyawa glutation yang masuk dari vena akan banyak terakumulasi pada jaringan kanker [10].

Tingginya nilai afinitas pada jaringan kanker sangat berkaitan dengan fungsi dari senyawa glutation di dalam tubuh. Secara alami, glutation dapat diproduksi sendiri oleh sel tubuh dengan kadar tertentu. Namun, apabila terjadi *oxidative stress* pada suatu organ maka kadar glutation juga akan meningkat [11]. Fungsi utama senyawa ini adalah detoksifikasi racun, melindungi sel dari efek radiasi, dan meningkatkan aktivitas sistem imun tubuh. Selain itu, GSH juga berperan dalam regulasi jumlah *tumour necrosis factor alpha* (TNF1), sebuah imun modulator yang terkait dalam proses kematian sel [12]. Abdalla (2011) juga mengatakan bahwa GSH intra seluler efektif dalam mengurangi radikal bebas [13]. Sifat-sifat

senyawa GSH tersebut menunjukkan bahwa kadarnya akan meningkat pada jaringan kanker yang aktivitas selnya mengalami radikal bebas yang cukup tinggi dengan pertumbuhan sel tidak terkendali. Oleh sebab itu, dari darah ^{99m}Tc -GSH akan menuju ke organ targetnya yaitu kanker (organ tidak normal). Ketika mencapai organ kanker maka ^{99m}Tc -GSH akan *diuptake* sehingga terakumulasi di organ tersebut.

Pembuktian bahwa benjolan yang terbentuk adalah kanker (tumor artifisial) juga dapat dilakukan melalui pengamatan morfologis. Benjolan kanker terbentuk melalui perkembangan sel yang berlebih sehingga membentuk agregat yang padat. Apabila benjolan ini terus dibiarkan maka ukurannya akan bertambah besar hingga pada akhirnya pecah. Sedangkan apabila terjadi inflamasi atau infeksi maka organ akan terlihat kemerah-merahan, terjadi vasodilatasi sehingga terjadi pengumpulan darah, edema, dan dapat menimbulkan nanah.

4. KESIMPULAN

Pemberian DMBA sangat efektif untuk menginduksi terjadinya kanker pada tikus terutama dengan dosis 17,5 mg/kg BB pada tikus yang berumur 4 minggu yaitu sebesar 100%. Waktu kejadian kanker paling cepat dihasilkan dari pemberian DMBA 20 mg/kg BB pada tikus yang berumur 4 minggu yaitu selama 4 minggu. Sedangkan tingkat mortalitas terjadi pada tikus yang diinduksi DMBA sebesar 25 mg/kg BB dengan umur tikus 4 minggu yaitu sebesar 75%. Selain itu, kanker yang terbentuk juga efektif untuk menangkap (*uptake*) radiofarmaka ^{99m}Tc -GSH dengan nilai afinitas tertinggi pada jam ke-3 pasca injeksi intra vena yaitu sebesar 0,99% ID/g.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sdr. Ahmad Sidik dan Sdri. Prina Puspa Kania yang telah memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. **KEMENTERIAN KESEHATAN.**, 2011. Data Risesdas : Perempuan Merupakan Kelompok yang Paling Banyak Terserang Kanker. Kementerian Kesehatan, Jakarta.
2. **UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER.**, 2008. Tackling Cancer Control Worldwide : Report from 2008 World Cancer Congress.
3. **KUBATKA P, AHLERSOVA E, AHLERS L, BOJKOVA B, KALICKA K, ADAMEKOVA E, CHAMILOVA M, AND CERMAKOVA M.**, Variability of mammary carcinogenesis induction in female Sprague Dawley and Wistar : Han Rats : the effect of season and age. *Physiol* 2002. 51: 633-640.
4. **CANCER CHEMOPREVENTION RESEARCH CENTER FAKULTAS FARMASI UGM.**, *Prosedur Tetap* : Uji antikarsinogenesis in vivo. UGM. 2009.
5. **RANASASMITA R.**, Aktivitas anti kanker ekstrak etanol daun *Aglaia elliptica* Blume pada tikus betina yang diinduksi 7,12-dimethyl benz (a) antrasena. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Institut Pertanian Bogor. 2008.
6. **SIGMA-ALDRICH.**, 7,12-dimethylbenz (a) anthracene. Available on : sigmaaldrich.com/catalog/search/specificationSheetPage/SIGMA/D3254. Diakses tanggal 28 November 2012.
7. **MEIYANTO E, SUSILOWATI S, TASMINATUM S, MURWANTU R, DAN SUGIYANTO.**, Efek kemopreventif ekstrak *Gynura procumbens* pada karsinogenesis kanker payudara tikus. *Majal Farm Ind* 2007; 18: 154-161.
8. **BURCHIEL S.W, DAVIS D.A, RAY S.D, AND BARTON, S.L.**, DMBA induces cell death (apoptosis) in the A20.1 murine B-cell lymphoma. *Oxford J* 2007; 21: 120.
9. **ANDORUTSPOPOULOS V.P, TSATSAKIS A.M, AND SPANDIDOS D.A.**, Cytochrome P450 CYP1A1 : wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer* 2009; 9:187.
10. **WONGSO H, NURLAILA Z, AND ISWAHYUDI.**, Biodistribution and Imaging of The ^{99m}Tc Glutathione Radiopharmaceutical in White Rats Induced With Cancer. Research Report 2011. National Nuclear Energy Agency.
11. **WIKIPEDIA.**, Glutathione. Available on : <http://en.wikipedia.org/wiki/Glutathione>. Diakses tanggal 23 Mei 2013.
12. **ANONYMOUS.**, Glutathione is Our Body's Most Powerful Antioxidant and Plays a Key Role in the Prevention of Cancer. Available on : <http://www.cellgevity4life.com/cancer.html>. Diakses tanggal 21 Mei 2013.

13. **ABDALA, M.Y.**, Gluthatione as Potential
Target for Cancer Theraphy, More or Less

is Good? (Mini-Review), Jordar Jour of
Biological Sciences, 4 (3) (2011) 119-124.