

Validasi Pembuatan Senyawa Bertanda ^{131}I -MIBG di PTRR Batan Untuk Diagnosis dan Terapi Neuroblastoma

Yono Sugiharto*, Maskur, & Chairuman
PTRR-BATAN Kawasan PUSPIPTEK Serpong, Indonesia

*Corresponding author: yonosu@batan.go.id

Article history

Received: 27th February, 2020
Received in revised form: 12th June, 2020
Accepted: 23rd August, 2020

DOI:
10.17977/um260v4i12020p001

Kata-kata kunci:

Diagnosis,
Terapi
Neuroblastoma
 ^{131}I -MIBG
Na- ^{131}I

Abstrak

Neuroblastoma adalah suatu jenis kanker neuroendokrin yang sangat berbahaya dan mematikan, namun dapat disembuhkan jika terdeteksi saat dini dan dilakukan terapi yang tepat. Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR) BATAN Serpong telah berhasil membuat senyawa bertanda ^{131}I -MIBG untuk diagnosis dan terapi kanker neuroblastoma. Iodium-131 (^{131}I)-MIBG disiapkan dengan mereaksikan ^{127}I -MIBG sulfat dan Na- ^{131}I melalui pertukaran isotop menggunakan katalisator CuSO_4 , reduktor sodium bisulfid, pH=3-4 menggunakan CH_3COOH . Larutan direaksikan pada suhu 1600C sehingga dihasilkan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG. Kemurnian radiokimia produk diuji secara kromatografi, menggunakan fasa diam kertas whatman nomor 1 dan fasa gerak campuran n.butanol:asam asetat :air (5:2:1), dan kemurnian radionuklida diuji menggunakan spektrometernya. Kemurnian radiokimia dan radionuklida ^{131}I -MIBG (diagnosis) diperoleh masing-masing $99,72\% \pm 0,32$ dan $99,99\% \pm 0,00$. Senyawa bertanda ^{131}I -

MIBG (terapi) dosis radioaktivitas 25 mCi/vial diperoleh kemurnian radiokimia sebesar $98,33 \pm 0,53$ dan kemurnian radionuklida sebesar $99,99\% \pm 0,00$, sedangkan ^{131}I -MIBG (terapi) dosis radioaktivitas 50 mCi/vial diperoleh kemurnian radiokimia dan kemurnian radionuklida masing-masing = $98,83\% \pm 0,32\%$ dan $99,99 \pm 0,00\%$. Teknologi pembuatan ^{131}I -MIBG diagnosis dan terapi telah dikuasai dengan baik ditunjukkan dengan kemurnian radiokimia dan radionuklida yang sangat tinggi.

Abstract

Neuroblastoma is a type of neuroendocrine cancer that is very dangerous, but can be cured if early detected and appropriate therapy. Center for Radioisotope and Radiopharmaceutical Technology BATAN Serpong has been succeeded in making labelled compounds ^{131}I -MIBG for early detection of neuroblastoma cancer. Iodine-131 (^{131}I)-MIBG was prepared by reacting ^{127}I -MIBG sulfate and Na- ^{131}I using CuSO_4 catalyst and reducing agent as sodium bisulphite, pH = 3-4 with CH_3COOH . The solution was refluxed at a temperature of 160°C so that the resulting of ^{131}I -MIBG labelled compound. The radiochemical purity of the product was tested by chromatographic, using whatman paper number 1 as stationary phase and the mobile phase containing of n.butanol mixture: acetic acid: water (5: 2: 1), and radionuclide purity test using gamma spectrometer. Radiochemical and radionuclide purity ^{131}I -MIBG (diagnosis) was carried out of $99.72\% \pm 0.32$ and $99.99\% \pm 0.00$ respectively. The labelled compound ^{131}I -MIBG (therapy) with radioactivity dose of 25 mCi / vial was obtained of radiochemical purity = $98.33\% \pm 0.53$ and radionuclide purity = $99.99\% \pm 0.00$, whereas radiochemical purity and radionuclide purity of ^{131}I -MIBG (therapy) with radioactivity dose of 50 mCi / vial was obtained $98.83\% \pm 0.32$ and $99.99\% \pm 0.00$ respectively. Technology for preparation of ^{131}I -MIBG diagnoses and therapies has been well mastered was shown with very high radiochemical and radionuclide purity.

PENDAHULUAN

Neuroblastoma adalah kanker yang umum diderita anak-anak (Kristian 2019), (Arendonk

2019), (Forouzani 2018). Diagnosis dan terapi kanker neuroblastoma dapat menggunakan senyawa bertanda I-131 MIBG (Agrawal 2018). Meta Iodo Benzyl Guanidine (MIBG) pertama

kali dikembangkan di USA pada tahun 1970 (Agrawal 2018). Di Indonesia, penelitian pengembangan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG telah dimulai pada tahun 2000 dan pada Tahun 2012 telah berhasil dibuat ^{131}I -MIBG diagnosis dan terapi, tapi radioaktivitasnya masih kecil, yaitu <15 mCi/vial (Purwoko 2012).

Neuroblastoma merupakan suatu jenis kanker ini bisa tumbuh di berbagai bagian tubuh. Kanker ini bersumber dari jaringan yang membentuk sistem saraf simpatis yakni bagian dari sistem saraf yang mengatur fungsi tubuh involunter/diluar kehendak, dengan cara meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah, mengerutkan pembuluh darah dan merangsang hormon tertentu (Mritunjay Kumar, dkk.).

Neuroblastoma dapat menunjukkan banyak gejala, tergantung pada lokasinya. Neuroblastoma dapat terjadi di daerah leher atau rongga dada dan mata. Bila terdapat di daerah mata dapat menyebabkan bola mata menonjol, kelopak mata turun dan pupil melebar. Bila terdapat di tulang belakang dapat menekan saraf tulang belakang dan mengakibatkan kelumpuhan yang cepat. Tumor di daerah perut akan teraba bisa sudah besar. Penyebaran pada tulang dapat menyebabkan patah tulang tanpa sebab, tanpa nyeri sehingga penderitanya pincang mendadak (Lewington V.J., 2003). Beberapa contoh kasus neuroblastoma ditunjukkan seperti pada Gambar 1 berikut ini :



Gambar 1. Pasien Penderita Neuroblastoma (Mritunjay Kumar, dkk.)

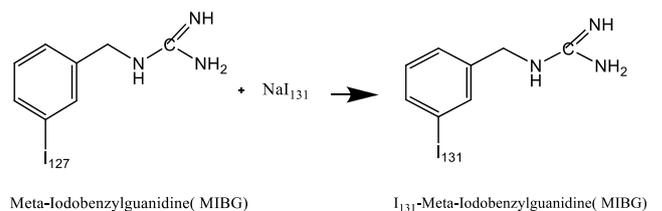
Radioisotop Iodium-131 (^{131}I) merupakan radioisotop pemancar partikel beta dengan energi maksimum 610 KeV dan juga pemancar gamma pada energi 364 KeV (81 %) dengan waktu paruh 8,04 hari sehingga dapat digunakan untuk keperluan diagnosa maupun terapi (Sriyono dkk.,

2017). Radiofarmaka meta-Iodobenzil guanidin bertanda radioisotop ^{131}I atau ^{131}I -MIBG adalah radiofarmaka yang telah dikenal dan digunakan secara rutin di berbagai negara di dunia karena spesifik untuk diagnosa maupun terapi kanker neuroblastoma serta jenis kanker neuroendokrin lainnya seperti *pheochromocytoma*, *paragangliomadan carcinoid medullary thyroim* (Daiki Kayano, dkk, 2018).

MIBG adalah senyawa analog dari norepinefrin yang reseptornya banyak ditemukan pada tumor neuroblastoma, sehingga pencitraan dengan menggunakan MIBG yang ditandai dengan radioisotop dapat digunakan untuk konfirmasi adanya neuroblastoma. Pencitraan yang dilakukan di bagian kedokteran nuklir ini memiliki nilai akurasi yang cukup tinggi dan dapat mencapai 90%. Manfaat lain dari MIBG adalah berfungsi sebagai terapi, terutama pada penderita yang resisten dengan pengobatan kemoterapi. Terapi dengan MIBG memiliki nilai efektivitas yang cukup tinggi untuk neuroblastoma. Pencitraan diperlukan untuk *staging* atau penentuan stadium dari penderita neuroblastoma (Neves M., dkk, 1992)

Pemeriksaan dengan radiofarmaka ^{131}I - *Meta-Iodobenzilguanidin* (MIBG) dapat dilakukan untuk mengetahui lokasi dan batas sebaran dari tumor atau kanker neuroblastoma sehingga dapat diketahui tingkat stadiumnya. Diharapkan pasien dapat memperoleh penanganan serta pengobatan yang cepat dan tepat. MIBG lebih baik dibandingkan *CT Scan* atau *MRI* dalam hal pencitraan dan untuk terapi lebih spesifik menyerang sel kanker.

Radiofarmaka ^{131}I -MIBG dapat disintesis melalui penandaan MIBG dengan radionuklida ^{131}I -melalui reaksi pertukaran isotopik sesuai skema reaksi berikut ini:



Gambar 2. Skema reaksi penandaan ^{131}I -MIBG

Bahan baku utama pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG adalah MIBG sulfat dan $\text{Na-}^{131}\text{I}$. MIBG Sulfat diperoleh dengan cara mereaksikan meta Iodo Benzyl Guanidine Amin Hidroksil (MIBAM) dan sianamide yang direaksikan pada suhu 100°C . Kemudian ditambahkan kalium hidrogen karbonat (KHCO_3) sehingga terbentuk MIBG bikarbonat. Selanjutnya MIBG bikarbonat dilarutkan menggunakan akuabides dan ditambahkan asam sulfat sehingga dihasilkan MIBG sulfat yang belum murni. Untuk meningkatkan kemurniannya, maka MIBG sulfat tersebut direkristalisasi menggunakan etanol 25%.

$\text{Na-}^{131}\text{I}$ diperoleh dari hasil aktivasi neutron ^{130}Te di Pusat Reaktor Serba Guna (PRSG) Serpong, reaksi nuklir yang terjadi adalah $^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te} \xrightarrow{\beta} ^{131}\text{I}$. Proses pemisahan antara ^{131}I dan Te menggunakan cara distilasi kering dan pemisahannya berdasarkan perbedaan titik leleh dan titik didihnya. Setelah ^{131}I menguap, maka gas ^{131}I ditangkap oleh charcoal pada sistem distilasi, kemudian dielusi menggunakan natrium hidroksida (NaOH) maka dihasilkan Na^{131}I .

Uji kemurnian radiokimia menggunakan kromatografi kertas dengan fase diam kertas whatman No.1, fase gerak n Butanol:asam asetat glasial:aquades (5:2:1). Kertas kromatogram dianalisis menggunakan *Thin Layer Chromatography (TLC) scanner*. Selain itu juga dilakukan uji kemurnian radiokimia menggunakan *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)* dengan fase gerak metanol 90%. Semakin besar kemurnian radiokimianya, maka senyawa bertanda tersebut semakin akurat untuk digunakan diagnosis maupun terapi.

METODE

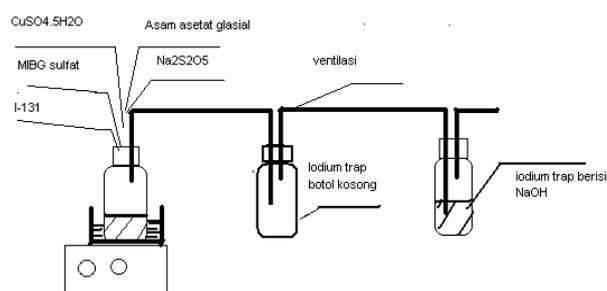
Alat dan Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah MIBG sulfat (hasil sintesis PTRR-BATAN), Natrium bisulfit, $\text{Cu}_2\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (keduanya diperoleh dari SIGMA), dan $\text{Na-}^{131}\text{I}$ diperoleh dari PTRR BATAN, resin dowex penukar anion AG1x8 Sigma Aldrich.

Peralatan utama yang digunakan adalah *TLC scanner*, *HPLC shimadzu Jepang*, *dose calibrator Atomlab* sebagai pengukur konsentrasi radioaktivitas, perangkat kromatografi, kertas whatman No.1 untuk kromatografi, *hotplate*, penangas, Laminair Air Flow (LAF), filter steril, botol steril, *autoclave*.

Pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG

Pembuatan senyawa bertanda dilakukan dengan mereaksikan 2 mg MIBG sulfat dan 100-500 mCi Na^{131}I ditambah CuSO_4 sebagai katalis dan 4 mg Sodium Bisulfit sebagai reduktor dan pH reaksi diatur 3-4 dengan menambahkan asam asetat glasial. Kemudian, semua bahan direfluk pada suhu 160°C . Rangkaian peralatan proses pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG ditunjukkan pada Gambar 3 berikut ini:



Gambar 3. Rangkaian Peralatan Proses Pembuatan ^{131}I -MIBG.

Peguajian kualitas Bahan Baku

Sebelum melakukan penandaan, bahan baku MIBG sulfat hasil sintesis PTRR diuji kualitasnya meliputi uji titik leleh menggunakan alat *melting point*, uji gugus fungsi menggunakan FTIR, dan uji kemurnian menggunakan HPLC.

Penguujian kemurnian radiokimia senyawa bertanda ^{131}I -MIBG

Penguujian kemurnian radiokimia senyawa bertanda ^{131}I -MIBG menggunakan metode kromatografi kertas. Kertas whatman no. 1 digunakan sebagai fasa diam dan fasa gerak digunakan campuran larutan n butanol:asam asetat glasial:aquabides = 5:2:1 (Purwoko dkk., 2012). Kertas Whatman No. 1 yang digunakan berukuran 1 cm x 15 Cm. Penotolan sampel di titik nol, kemudian dikembangkan dalam fasa gerak hingga 10 Cm. Selanjutnya kemurnian radiokimia dideteksi menggunakan alat *TLC Scanner*.

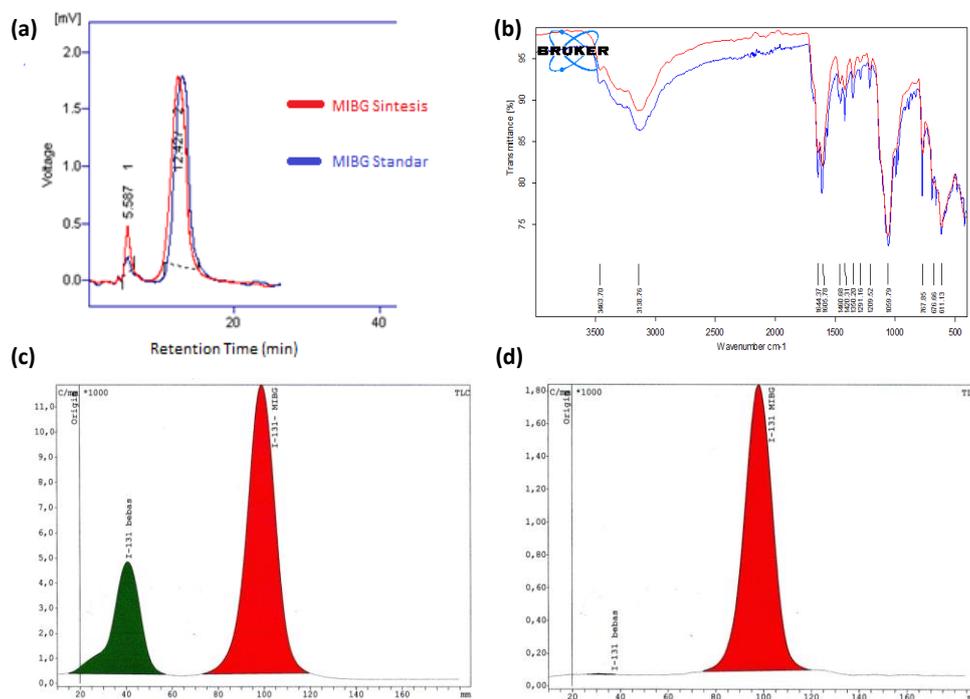
Bagian ini berisi uraian ringkas jenis penelitian, sampel atau subjek penelitian, teknik pengumpulan data, dan teknik analisis data.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Bahan baku utama pada proses pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG adalah ^{127}I -MIBG Sulfat. Untuk memastikan bahan baku dalam kondisi murni dan tidak terurai maka dilakukan uji kemurnian menggunakan HPLC dan FTIR. Hasil pengujian menggunakan HPLC yang ditunjukkan pada Gambar 4a. Selain itu, karakterisasi gugus fungsi juga dilakukan dengan menggunakan FTIR dengan hasil seperti ditunjukkan pada Gambar 4b. Hasil uji kemurnian radiokimia senyawa bertanda ^{131}I -MIBG sebelum dan setelah pemurnian menggunakan kromatografi kertas. Paska pengembangan radiokromatogram dideteksi menggunakan TLC scanner dan hasilnya

ditunjukkan pada Gambar 4c. Paska pemurnian, dengan cara yang sama dilakukan lagi uji kemurnian radiokimia dan hasilnya ditunjukkan pada Gambar 4d.

Dalam memvalidasi proses pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG untuk diagnosis maka dilakukan proses beberapa kali dan hasilnya ditunjukkan pada Tabel 1. Selain ^{131}I -MIBG diagnosis juga telah disintesis ^{131}I -MIBG untuk terapi yang dibagi dua jenis yaitu yang pertama ^{131}I -MIBG terapi dengan radioaktivitas 25 mCi/vial dan yang kedua ^{131}I -MIBG terapi dengan radioaktivitas 50 mCi/vial, dan hasil selengkapnya ditunjukkan pada Tabel 2 dan 3.



Gambar 1. (a) Kromatogram MIBG Standard dan Hasil Sintesis Menggunakan HPLC, (b) Spektrum MIBG Hasil Sintesis PTRR dan MIBG Standar Standar, (c) Radiokromatogram ^{131}I -MIBG Sebelum Pemurnian, dan (d) Radiokromatogram ^{131}I -MIBG Setelah Pemurnian.

Tabel 1. Hasil Validasi Kemurnian Radionuklida Dan Radiokimia Produk Senyawa Bertanda ^{131}I -MIBG Diagnosis

No. Batch	Radioaktivitas (mCi)	Konsentrasi Radioaktivitas (mCi/mL)	Kemurnian Radionuklida (%)	Kemurnian Radiokimia (%)
A	5	1,28	99,99	99,95
B	5	1,24	99,99	99,25
C	5	1,65	99,99	99,8
D	5	1,22	99,99	99,89
E	5	1,11	99,99	98,17
rerata		1,30	99,99	99,72
SD		0,21	0,00	0,32
RSD (%)		15,81	0,00	0,32

Tabel 2. Hasil Validasi Kemurnian Radionuklida Dan Radiokimia Produk Senyawa Bertanda ^{131}I -MIBG Terapi dengan dosis radioaktivitas 25 mCi/vial.

No. Batch	Konsentrasi Radioaktivitas (mCi/mL)	Kemurnian Radionu-khida (%)	Kemurnian Radiokimia (%)
F	5,0	99,99	98,08
G	5,1	99,99	97,98
H	5,0	99,99	98,92
rerata	5,03	99,99	98,33
SD	0,06	0,00	0,52
RSD	1,14	0,00	0,53

Tabel 3. Hasil Validasi Kemurnian Radionuklida Dan Radiokimia Produk Senyawa Bertanda ^{131}I -MIBG Terapi dengan dosis radioaktivitas 50 mCi/vial.

No. Batch	Konsentrasi Radioaktivitas (mCi/mL)	Kemurnian Radionuklida (%)	Kemurnian Radiokimia (%)
I	4,8	99,99	98,64
J	5,0	99,99	99,20
K	5,1	99,99	98,66
rerata	4,97	99,99	98,83
SD	0,15	0,00	0,31
RSD	3,08	0,00	0,32

Pada Gambar 1(a), kromatogram MIBG Standard dan Hasil Sintesis Menggunakan HPLC ditunjukkan bahwa hasil kromatogram gabungan antara MIBG standar dari Sigma Aldrich dan hasil sintesis PTRR yang dikarakterisasi menggunakan HPLC Shimadzu, kolom TPB 201 dimensi 8x200 mm, fase gerak metanol 90%, panjang gelombang 280 nm, laju alir 1,2 ml/menit. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa puncak kromatogram MIBG hasil sintesis dan standard keduanya hampir sama, yaitu diperoleh kromatogram 2 puncak, dengan *retention time* (RT) = 5,5 menit = 7,6% dan RT 12,4 menit = 92,4% sebagai MIBG. Hal ini menunjukkan bahwa MIBG hasil sintesis mempunyai kemurnian hampir sama dengan standard dan siap digunakan untuk pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG.

Penentuan kemurnian bahan baku juga dilakukan melalui uji titik leleh. Hasil uji titik leleh MIBG hasil sintesis hampir sama dengan MIBG standar, yaitu berkisar antara 163-165°C sedangkan MIBG standar 165-167,5°C (Zahra Sheikholislam *et al*, 2013). Hal ini menunjukkan bahwa sifat fisika titik leleh bahan baku mirip dengan standar.

Dari Gambar 1(b) ditunjukkan bahwa hasil spektrum antara MIBG hasil sintesis dan standar hampir sama. Beberapa gugus fungsi penting dari senyawa MIBG, yaitu (NH) 3141cm^{-1} , (C=N)

1609, (1,3-disubstituted benzene) 773. Gugus fungsi – gugus fungsi tersebut keseluruhan ada pada senyawa MIBG standar maupun hasil sintesis, hal tersebut sesuai hasil penelitian Zahra Sheikholislam (Zahra Sheikholislam *et al*, 2013). Hal ini menunjukkan bahwa kualitas (struktur kimia) MIBG hasil sintesis sama dengan MIBG standar (komersial).

Pada Gambar 1© ditunjukkan bahwa hasil radiokromatogram senyawa bertanda ^{131}I -MIBG ada 2 puncak yaitu, pada RF 0,2 = 27% dan pada RF 0,8 = 73%. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa bertanda tersebut belum murni, tapi masih mengandung ^{131}I bebas sebesar 27%. Oleh karena itu, maka dilakukan proses pemurnian dengan melewati senyawa bertanda tersebut ke dalam kolom yang berisi resin penukar anion dowex AG1X8 agar ^{131}I bebas terperangkap sedangkan ^{131}I -MIBG lolos.

Dari Gambar 1(d) ditunjukkan bahwa hasil radiokromatogram senyawa bertanda ^{131}I -MIBG paska pemurnian hampir tidak mengandung pengotor ^{131}I , kemurnian radiokimia ^{131}I -MIBG = 99,8%. Hal ini terjadi karena pada saat senyawa bertanda ^{131}I -MIBG yang masih mengandung pengotor ^{131}I bebas dilewatkan ke kolom resin penukar anion, maka ^{131}I terperangkap oleh resin sedangkan ^{131}I -MIBG lolos sebagai produk yang hampir murni.

Pada Tabel 1 ditunjukkan bahwa telah dilakukan beberapa kali percobaan sintesis

¹³¹I-MIBG dosis diagnosis dengan konsentrasi ± 1 mCi/mL dan hasilnya diperoleh kemurnian radionuklida dan radiokimia sangat tinggi. Kemurnian radiokimia rerata = $99,72 \pm 0,32\%$ dan kemurnian radionuklida rerata = $99,99 \pm 0,00\%$. Hal ini menunjukkan bahwa kualitas senyawa bertanda tersebut telah memenuhi persyaratan (*Iba Molecular Product Catalog*, WHO QAS, 2018) karena kemurnian radionuklida $>99,9\%$ dan kemurnian radiokimia $>94\%$ (*Iba Molecular Product Catalog*, WHO QAS, 2018). Kemurnian radiokimia ini merupakan parameter penting dalam kendali kualitas senyawa bertanda karena jika produk semakin murni maka obat tersebut semakin spesifik menuju organ target, serta hasil pencitraan organ juga semakin akurat (Maskur dkk., 2017).

Pada Tabel 2 ditunjukkan bahwa ¹³¹I-MIBG terapi dengan dosis radioaktivitas 25 mCi/vial telah berhasil dibuat dengan baik konsentrasi radioaktivitas ± 5 mCi/mL, kemurnian radionuklida sangat tinggi, yaitu $99,99 \pm 0,00\%$, dan kemurnian radiokimia $98,33 \pm 0,53$. Hal ini menunjukkan peningkatan dibandingkan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan Purwoko, dkk pada tahun 2012 hanya mampu membuat senyawa bertanda ¹³¹I-MIBG dengan dosis kurang dari 15 mCi/vial.

Pada Tabel 3 ditunjukkan bahwa ¹³¹I-MIBG terapi dengan dosis radioaktivitas 50 mCi/vial telah berhasil dibuat dengan baik, yaitu konsentrasi radioaktivitas ± 5 mCi/mL, kemurnian radionuklida sangat tinggi, yaitu $99,99 \pm 0,00\%$, dan kemurnian radiokimia $98,83 \pm 0,53\%$. Produk ¹³¹I-MIBG terapi dengan dosis radioaktivitas 25 mCi/vial dan 50 mCi/vial telah sesuai standar keberterimaan yang telah ditetapkan (WHO, 2018). Kemurnian radionuklida dan radiokimia yang tinggi ini memungkinkan senyawa bertanda tersebut dapat digunakan untuk terapi neuroblastoma yang spesifik organ target.

KESIMPULAN

PTRR-BATAN telah berhasil menguasai teknologi pembuatan ¹³¹I-MIBG untuk diagnosis dan terapi neuroblastoma. Senyawa bertanda ¹³¹I-MIBG pada dosis diagnosis dengan konsentrasi ± 1 mCi/mL, dosis 5 mCi/vial hasilnya diperoleh kemurnian radiokimia rerata = $99,72 \pm 0,32\%$ dan kemurnian radionuklida rerata = $99,99 \pm 0,00\%$.

Sedangkan ¹³¹I-MIBG dosis terapi dengan konsentrasi ± 5 mCi/mL, dosis 25 mCi/vial hasilnya diperoleh kemurnian radiokimia rerata = $98,33 \pm 0,53\%$ dan kemurnian radionuklida rerata = $99,99 \pm 0,00\%$, sedangkan produk dengan konsentrasi ± 5 mCi/mL, dosis 50 mCi/vial hasilnya diperoleh kemurnian radiokimia rerata = $98,83 \pm 0,53\%$ dan kemurnian radionuklida rerata = $99,99 \pm 0,00\%$.

DAFTAR RUJUKAN

- Kristian, Scolastika Dita. 2019. "Paediatrica Indonesiana" 59 (3): 157–63.
- Arendonk, Kyle J Van. 2019. "Neuroblastoma : Tumor Biology and Its Implications for Staging and Treatment," no. Figure 1. <https://doi.org/10.3390/children6010012>.
- Forouzani-moghaddam, Mohammad Javad, Parastoo Nabian, and Arefeh Gholami. 2018. "A Review of Neuroblastoma : Prevalence , Diagnosis , Related Genetic Factors , and Treatment" 8 (4): 237–46.
- Agrawal, Archi, Venkatesh Rangarajan, and Sneha Shah. 2018. "Theranostics and Precision Medicine Special Feature : Review Article MIBG (Metaiodobenzylguanidine) Theranostics in Pediatric and Adult Malignancies," no. January.
- Purwoko, Adang Hardi, Maskur, and Cahya Nova. 2012. "Preparasi ¹³¹I-MIBG: Radiofarmaka Diagnosis Dan Terapi." *JFN*, 56–64.
- Daiki Kayano, Seigo Kinuya, Current Consensus on I-131 MIBG Therapy, *Nucl Med Mol Imaging* 2018, doi.org/10.1007/s13139-018-0523-z.
- Lewington V.J. , Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours , *Journal of Endocrine –Related cancer* (2003) , 10, pp 497-501
- Maskur, Enny Lestari, Endang Sarmini, Yayan Tahyan, Amal Rezka Putra, Dede Kurniasih, Adang Hardi Gunawan, Penentuan Kemurnian Radiokimia ^{99m}Tc-MIBI Secara Cepat dan Praktis Menggunakan Dose Calibrator, *Urania* Vol. 23 No. 1, Februari 2017: 1 – 68, DOI: <http://dx.doi.org/10.17146/urania.2017.23.1.3195>

- Mritunjay Kumar, Gaurav Batra, Aditya Saun, Ragini Singh, *Blueberry muffin baby: An unusual presentation of infantile neuroblastoma*, *Indian Journal Medical and Paediatric Oncology*, Vol 39 issue 2, 263-265.
- Nadja C. Colon, MDA, Dai H. Chung, MD, *Neuroblastoma*, *Advances in Pediatrics* 58 (2011) 297–311.
- NEVES, M, PAULO, A., AND PATRICIO, L., *A kit formulation of (I-131) metaiodobenzylguanidine (MIBG) using generated "in situ" by sodium disulphit*, *Journal Radiation Application*, 43, 1992, pp 737-740
- Purwoko, Adang Hardi Gunawan, Maskur, *Cahaya Nova, Preparasi ¹³¹I-MIBG Radiofarmaka*
- Diagnosis dan Terapi Neuroblastoma*, *JFN*, 2012, 6(1), 56-64, Pusat Data dan Informasi Kemenkes, *Situasi Penyakit Kanker, Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan, semester 1, 2015.*
- Sri Mulatsih, Vicka Farah Diba, *Neuroblastoma pada anak usia 7 tahun*, *Sari Pediatri*, Vol. 10, No. 5, Februari 2009.
- Sriyono, Maskur, Abidin, Triyanto, Hambali, *Optimasi Produksi Radioiod-131 dari Aktivasi Neutron Sasaran Telurium Dioksida Alam*, *Risalah Fisika* Vol. 1 no. 2 (2017) 33-37.
- WHO, *Monograph for [¹³¹I] Iobenguane injection ([¹³¹I] Iobenguani injectio)*, working document QAS/18.751, January 2018.
- ZahraSheikholislam, Zohreh Soleimani, Abolghasem Moghimiand Soraya Shahhosseini, *A Convenient Simple Method for Synthesis of Meta Iodobenzylguanidine (MIBG)*, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2013), 12(4):729-733