

**SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KURKUMIN BERTANDA
IODIUM-131 SEBAGAI AGEN TERAPEUTIK KANKER**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar Sarjana Farmasi

ELFA AZKIYA CAMPAKA RASA

A 171 016



SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA

YAYASAN HAZANAH

BANDUNG

2021

**SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KURKUMIN BERTANDA
IODIUM-131 SEBAGAI AGEN TERAPEUTIK KANKER**

ELFA AZKIYA CAMPAKA RASA

A 171 016

Juli, 2021

Disetujui oleh:

Pembimbing



Prof.Dr.Apt. Aang Hanafiah Ws.

Pembimbing



Muhamad Basit Febrian, M.S.

LEMBAR KUTIPAN

Kutipan atau saduran, baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

LEMBAR PERSEMBAHAN

Skripsi ini dipersembahkan untuk Allah SWT dan kedua orang tua yang selalu berjuang untuk kesuksesan anak-anaknya.

ABSTRAK

Kanker merupakan penyakit penyebab kematian tertinggi kedua setelah *stroke* dan hipertensi. Penelitian terkait sintesis bahan alam bertanda radioaktif terbukti mampu mendeteksi dan sekaligus menghancurkan sel kanker dalam tubuh. Berdasarkan informasi tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mensintesis senyawa bahan alam kurkumin dengan radioisotop iodium-131 sebagai agen terapi kanker dan menentukan kondisi optimum penandaan hingga memperoleh efisiensi penandaan yang tinggi untuk mencapai tujuan terapi. Dalam percobaannya, senyawa kurkumin telah berhasil ditandai dengan Na-¹³¹I melalui metode kloramin-T. Efisiensi penandaan serta kemurnian radiokimia senyawa ditentukan dengan metode elektroforesis kertas dan kromatografi lapis tipis menggunakan plat ITLC-SG sebagai fase diam dan NaCl 0,9% sebagai fase gerak. Hasil uji dideteksi dengan TLC-radio *scanner* (AR 2000) dengan kondisi penandaan optimal diperoleh pada penggunaan 0,1 mg/100 μ L kurkumin, 100 μ ci Na-¹³¹I, 0,625 mg/40 μ L kloramin-T dan natrium metabisulfit, serta waktu inkubasi selama 90 menit pada temperatur 25-30°C. Rata-rata persen kemurnian yang diperoleh sebesar 90,62% \pm 0,77. Hasil uji lipofilisitas menunjukkan penurunan sifat lipofil dari kurkumin, sedangkan dari hasil elektroforesis menunjukkan senyawa ¹³¹I-kurkumin bermuatan negatif. Berdasarkan hasil pengujian tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa bertanda telah memenuhi syarat kemurnian radiokimia sediaan radiofarmaka menurut Farmakope Indonesia dimana syarat minimal kemurnian radiokimia yang ditetapkan adalah >90%.

Kata Kunci : kurkumin, iodium-131, penandaan, kanker.

ABSTRACT

Cancer is the second highest cause of death after stroke and hypertension. Research related to the synthesis of radioactive marked natural materials is proven to detect and simultaneously destroy cancer cells in the body. Based on this information, this study aims to synthesize curcumin natural ingredient compounds with radioisotope iodine-131 as a cancer therapy agent and determine the optimum condition of marking until it obtains high marking efficiency to achieve therapeutic goals. In this experiment, curcumin compounds have been successfully labelled by Na-¹³¹I through the chloramine-T method. The marking efficiency and radiochemical purity of compounds is determined by paper electrophoresis methods and thin-layer chromatography using ITLC-SG plates as a silent phase and NaCl 0.9% as the motion phase. Test results were detected with TLC-radio scanner (AR 2000) with optimal marking conditions obtained at the use of 0.1 mg/100 µL curcumin, 100 µCi Na-¹³¹I, 0.625 mg/40 µL chloramin-T and sodium metabisulfite, as well as an incubation time of 90 minutes at 25-30°C. The average percent purity obtained was 90.62% ± 0.77. The results of lipophilicity test showed a decrease in lipophilic properties of curcumin, while from the results of electrophoresis showed negatively charged compound ¹³¹I-curcumin. Based on the test results, it can be concluded that the marked compound has met the requirements of radiochemical purity of radiopharmaceutical preparations according to the Indonesian Pharmacopeia where the minimum requirement of radiochemical purity set is >90%.

Keywords: *curcumin, iodine-131, labelling, cancer.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas segala rahmat dan karunia-Nya penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul "**Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kurkumin Bertanda Iodium-131 Sebagai Agen Terapeutik Kanker**" telah dapat diselesaikan sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya diberikan kepada para dosen pembimbing, Prof. Dr. Apt. Aang Hanafiah Ws., dan Bapak M. Basit Febrian, M.Si., atas bimbingan, nasihat, dan dukungan yang telah diberikan. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada:

1. Bapak Dr. Apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Ibu Apt. Revika Rachmaniar, M. Farm., selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. Ibu Dr. Apt. Diah Lia Aulifa, M.Si., selaku Dosen Wali yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan,
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia
5. Seluruh staf PSTNT-BATAN Bandung,
6. Orang tua dan keluarga besar yang telah memberikan do'a, perhatian serta dukungan moril dan material sehingga skripsi ini terselesaikan.
7. Semua pihak yang terlibat dan tidak mungkin bisa disebutkan satu per satu.

Penulis berharap kepada semua pihak agar dapat menyampaikan kritik dan saran yang membangun untuk menambah kesempurnaan skripsi ini.

Bandung, Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL.....	0
LEMBAR PENGESAHAN.....	i
LEMBAR KUTIPAN.....	ii
LEMBAR PERSEMBAHAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Identifikasi Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Kegunaan Penelitian.....	3
1.5. Waktu dan Tempat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Kanker.....	4
2.1.1. Pengertian Kanker.....	4
2.1.2. Faktor Resiko Penyakit Kanker.....	4
2.1.3. Jenis-Jenis Kanker.....	5
2.1.4. Patofisiologi Kanker.....	7
2.1.5. Manifestasi Klinik Kanker.....	8
2.1.6. Pengobatan Kanker.....	8
2.2. Kurkumin.....	9
2.3. Iodium-131.....	10
2.4. Radiofarmasi.....	11
2.4.1. Radionuklida.....	11
2.4.2. Penandaan Radiolabeling.....	13
2.4.3. Kemurnian Radiokimia.....	19

2.4.4. Kemurnian Kimia	20
2.4.5. Pengujian Radioaktivitas.....	20
2.4.6. Persyaratan Radiofarmaka.....	20
2.5. Hipotesis Penandaan Senyawa Kurkumin- ¹³¹ I.....	21
BAB III TATA KERJA.....	24
3.1 Alat.....	24
3.2 Bahan.....	24
3.3 Prosedur.....	24
3.3.1. Pembuatan Larutan Uji.....	24
3.3.2. Optimasi Penandaan.....	25
3.3.3. Uji Lipofilisitas.....	27
3.3.4. Uji Stabilitas.....	27
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	29
4.1 Pembuatan Larutan Uji.....	29
4.2. Proses Penandaan.....	29
4.2.1. Optimasi Pelarut.....	29
4.2.2. Optimasi Jumlah Sampel.....	32
4.2.3. Optimasi Waktu Reaksi.....	30
4.2.4. Optimasi Jumlah Oksidator dan Reduktor.....	31
4.3. Uji Lipofilisitas.....	34
4.4. Pembuatan Formula.....	35
4.5. Uji Stabilitas.....	36
BAB V KESIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	38
5.1 Kesimpulan.....	38
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	38
DAFTAR PUSTAKA.....	39
LAMPIRAN.....	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur senyawa. (A) Kurkumin, (B) desmethoxycurcumin, dan (C) bisdesmethoxycurcumin.....	9
2.2 Reaksi pembentukan kompleks iodium dengan molekul air dan gugus hidroksi.....	14
2.3 Reaksi iodinasi iodium-131 secara substitusi nukleofilik (a) dan elektrofilik (b).....	14
2.4 Reaksi Iodinasi Metode Triiodida.....	15
2.5 Tautomerisasi keto-enol dari kurkumin.....	22
2.6 Reaksi oksidasi ion I ⁻	23
2.7 Gambaran struktur kompleks Kurkumin- ¹³¹ I.....	23
4.1 Grafik Pengaruh Variasi Pelarut terhadap %Kemurnian Radiokimia Senyawa ¹³¹ I-kurkumin.....	30
4.2 Perbandingan nilai %KRK optimasi waktu penandaan	31
4.3 Grafik TLC fase kloroform ekstraksi senyawa ¹³¹ I-kurkumin.....	33
4.4 Perbandingan Nilai Log-P senyawa kurkumin dengan senyawa ¹³¹ I-kurkumin.....	34
4.5 Grafik TLC-scanner Hasil Penandaan.....	35

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Hasil Optimalisasi Variasi Volume Oksidator dan Reduktor.....	31
4.2 Pengaruh Jumlah Kurkumin terhadap % Kemurnian Radiokimia (KRK) ¹³¹ I-CUR	33
4.3 Formula seddiaan Bertanda.....	36
4.4 Data %KRK Uji Stabilitas Hasil Sintesis.....	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Uji Stabilitas.....	45
2. Perhitungan Lipo filisitas.....	46
3. Dokumentasi.....	47

DAFTAR PUSTAKA .

- Akmal, Mutaroh dkk. 2010. *Ensiklopedi Kesehatan Untuk Umum*. Jogjakarta:ArRuzz Media.
- Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C. 2008. "Review bioavailability of curcumin : problem and promises". *Molecular pharmaceuticals*, 4(6): 807-818
- Ariani. 2015. *Stop! Kanker*. PT. Istana Media. Yogyakarta.
- Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M. "Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications. *Current Medicinal Chemistry*". 2010; 17: 190–197.
- Bhatia, A., Sharda, P., Chopra, D., and Mishra, T., 2011, "Chitosan Nanoparticles As Carrier Of Immunorestoratory Plant Extract: Synthesis, Characterization And Immunorestoratory Efficacy", *International Journal of Drug Delivery*, 3: 381-385.
- B. B. Aggarwal, C. Sundaram, N. Malani and H. Ichikawa, "Curcumin: The Indian Solid Gold", Springer, New York, 2001.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K., 2007, "Nanomaterial And Nanoparticles: Sources And Toxicity", *Biointerphases*, 2: MR170–MR172.
- Byrappa K, Yoshimura M.(2001). *Buku Pegangan Teknologi Hidrotermal - Teknologi untuk Pertumbuhan Kristal dan Pengolahan Material*. William Andrew Publishing, LLC Norwich, New York, AS.
- Chao IC, Wang CM, Li SP, Lin LG, Ye WC, Zhang QW."Simultaneous Quantification Of Three Curcuminoids And Three Volatile Components Of Curcuma Longa Using Pressurized Liquid Extraction. *Molecules*". 2018; 23(1568): 1–9.
- Cummings L, 2013, "Kromatografi Hidroksiapatit: Strategi Pemurnian Untuk Protein Rekombinan". *Metode Enzymol* 541: 67-83.
- Danon, Y., Block, R.C., Testa, R., Moore, H., 2008. "Medical isotope production using A 60 MeV linear electron accelerator, NS transactions", 2008 ANS National Meeting, Anaheim, CA, vol. 98, pp. 894–895.
- Dewi KA , Febrian MB, Setiawan D., 2015, "Optimasi Kompleks Skandium-3,3 Benzilidena Bis [4-Hidroksikumarin] Dengan Radioperunut ⁴⁶Sc". *Prosiding Pertemuan dan Presentasi Ilmiah - Penelitian Dasar Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Nuklir*. ISSN 0216 – 3128 [hlm.116-122].

- Fitriasari A, Wijayanti NK, Ismiyati N, Dewi D, Kundarto W, Sudarmanto BA, Meiyanto E. 2008. "Studi potensi kurkumin dan analognya sebagai Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs): Docking pada reseptor estrogen β ". *Pharmacol.* 9(1): 27-32.
- F. Kühlwein, K. Polborn and W. Beck, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1997, 1211-1219.
- Gelperina, S., Kisich, K., Iseman, M.D., and Heifets, L., 2005, "The Potential Advantages Of Nanoparticle Drug Delivery Systems In Chemotherapy of Tuberculosis". *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, 172 Hlm. 1487-1490.
- Global Cancer Statistics, 2020, GLOBOCAN Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries. Diakses di: <https://gco.iarc.fr/> pada tanggal 28 Desember 2020.
- Gupta, R. B. and Kompella, U.B., 2006, "Nanoparticle Technology Of Drug Delivery", Taylor & Francis Grup, New York, pp. 4-6, 13-16.
- Hermawan, AD. 2016. Sintesis Dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Cu(II)-Kurkumin, Serta Uji Aktivitasnya Sebagai Inhibitor Enzim Lipase Pankreas. Skripsi Program Studi S-1 Kimia Departemen Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga. [hlm 30-31]
- Kang MH, Jung HD, Kim SW, Lee SM, Kim H-E, dkk., (2013), "Produksi Dan Ketahanan Bio-Korosi Magnesium Berpori Dengan Lapisan Hidroksiapatit Untuk Aplikasi Biomedis", *Mater Lett* 108: 122-124.
- Kanno CM, Sanders R, Flynn SM, Lessard G, Myneni S (2014), "Sorben Berbasis Apatit Baru Untuk Defluoridasi: Karakteristik Sintesis dan Penyerapan Batu Gamping Berlapis Hidroksiapatit Kristal Mikro Mikro", *Environ Sci Technol* (In Press) 48: 5798-5807.
- Kawashima Y., Yamamoto H., Takeuchi H., and Kuno Y., 2000, "Mucoadhesive Dllactide/Glycolide Copolymer Nanospheres Coated With Chitosan To Improve Oral Delivery Of Elcatonin", *Pharmaceutical Development and Technology*, 5(1): 77-85.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia* edisi V. Jakarta: Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. 2014.
- Kocaadam, B., Şanlıer N. 2017. "Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* Volume 57, 2017 - Issue 13.
- Kolsky, KL., Joshi, V., Mausner, L.F., Srivastava, S.C., 1998. "Radiochemical purification of no-carrier-added scandium-47 for radioimmunotherapy". *Appl Radiat Isot* 49, 1541-1549.

Kumar, Vinay, Cotran, et al. 2007. *Buku Ajar Patologi Anatomi*. Edisi 7 Vol. 2. Jakarta : EGC pp 367-378.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. 1997. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23 (1±3), 3 ±25.

Liu, Y., Dargusch, R., Maher, P., et al., 2008. "A Broadly Neuroprotective Derivative of Curcumin". *J. Neurochem.* 105, 1336–1345.

Loca, D., Locs, J., Salma, K., Gulbis, J., Salma, I., Berzina-Cimdina, L., 2011. "Porous Hydroxyapatite Bioceramic Scaffolds For Drug Delivery And Bone Regeneration", *IOP Conf. Series: Mater. Sci. Eng.* 18, 1-4.

Lu W., Zhang Y., Tan Y. Z., Hu K. L., Jiang X. G., Fu S. K., 2005, "Cationic Albumin conjugated Pegylated Nanoparticles As Novel Drug Carrier For Brain Delivery", *Journal of controlled release*, 107: 428-448.

Lv, Zhi-dong, Xiang-ping Liu, Wei-jun Zhao, Qian Dong, Fu-nian Li, Haibo Wang, and Bin Kong. 2014. "Curcumin Induces Apoptosis in Breast Cancer Cells and Inhibits Tumor Growth in Vitro and in Vivo" 7 (6): 2818–24.

M. Wahidin, "Deteksi dini kanker leher rahim dan kanker payudara di Indonesia 2007 - 2014," *Bul. jendela data dan infoemasi Kesehat.*, vol. semester 1, no. 2, pp. 12–15, 2015.

Maiyesni, Mujinah, Witarti, Dede K, Triani W., Trianto. 2013. "Peningkatan Kemurnian Radiokimia Iodium-125 Produksi PRR dengan Natrium Metabisulfit dan Reduktor Jones". *Jurnal Valensi* Vol. 3 No. 1, (halaman 65-70) ISSN : 1978 – 8193.

Martien R., Loretz B., Bernkop-Schnürch A., 2006, "Oral Gene Delivery: Design Of Polymeric Carrier Systems Shielding Toward Intestinal Enzymatic Attack", *Biopolymers*, 83: 327-336.

Maslov, O.D., Sabelnikov, A.V., Dmitriev, S.N., 2006. "Preparation of ^{225}Ac by $^{226}\text{Ra}(g, n)$ photonuclear reaction on an electron accelerator MT-25 microtron". *Radiochemistry* 48, 195–197.

Mausner, L. F. and Srivastava, S. C. (1993) Selection of radionuclides for radioimmunotherapy. *Med. Phys.* 20, 503.

Moghaddam SM, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH. "Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer". *Cancer Metastasis Rev* (2012) 31:143–162.

- Mondal S, Dorozhkin SV dan Pal U: "Kemajuan Terbaru Pada Pembuatan Dan Aplikasi Pengiriman Obat Dari Hidroksiapatit Berstruktur Nano". *Kabel Nanomed Nanobio* 10: 32, 2018.
- Muttaqin, FZ., Pratama, MF., Kurniawan, F., 2009, "Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities Prediction", *Journal of Pharmacopolium*, Vol. 2, No. 2, [112-121].
- Muttill P., Prego C., Garcia-Contreras L., Pulliam B., Fallon J. K., Wang C., Hickey A. J., dan Edwards D., 2010, "Immunization of Guinea Pigs With Novel Hepatitis B Antigen as Nanoparticle Aggregate Powders Administered by The Pulmonary Route", *AAPS J.*, 12: 330-337.
- Nahar L, Sarker D.S, 2007, "Phytochemistry of The Genus *Curcuma* dalam Ravindran", P.N., Babu N.K, Sivaraman K, *Turmeric, The Genus Curcuma*, CRC Press hal 71 -101.
- Nabell, L. & Spencer, S. "Docetaxel With Concurrent Radiotherapy In Head And Neck Cancer". *Semin. Oncol.* 30, 89-93, <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.11.017> (2003).
- Orlovskii V, Komlev V, Barinov S (2002)"Keramik Berbasis Hidroksiapatit dan Hidroksiapatit". *Inorg Mater* 38: 973-984.
- Padila.(2013). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*. Jogjakarta: Nu Med.
- Park, S.E., Shin, W.T., Park, C., Hong, S.H., Kim, G.Y., Kim, S.O., Ryu, C.H., Hong S.H., & Choi, Y.H. 2014. "Induction Of Apoptosis In MDA-MB231 Human Breast Carcinoma Cells With An Ethanol Extract Of *Cyperus Rotundus* L. By Activating Caspases". *Oncology reports*, 32(6), 2461-2470.
- Ravichandran R., 2009, "Nanoparticles In Drug Delivery: Potential Green Nanobiomedicine Applications, *Int. J. Green Nanotech*". *Biomed.*, 1: B108-B130.
- Saha GB. 2018. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 7th edition. New York. Springer-Verlag : 165-200
- Sethi N, Dai X, Winter CG, Kang Y. (2011)."Tumor-Derived JAGGED1 Promotes Osteolytic Bone Metastasis Of Breast Cancer By Engaging Notch Signaling In Bone Cells". *Cancer Cell* 19: 192 - 205.
- Shahani K, Swaminathan SK, Freeman D. 2010. "Injectable Sustained Release Microparticles Of Curcumin: A New Concept For Cancer Chemoprevention". *cancer res.* 70: 4443-4452.

- Shi ZL, Huang X, Cai YR, Tang RK dan Yang DS: "Efek ukuran nanopartikel hidroksiapatit pada proliferasi dan apoptosis sel mirip osteoblas. *Acta Biomater* ", 5: 338-345, 2009.
- Simon Wanninger, Volker Lorenz, Abdus Subhan and Frank T. Edelmann. 2015. "Metal Complexes Of Curcumin – Synthetic Strategies, Structures And Medicinal Applications". (Tutorial Review) *Chem. Soc. Rev.*, 44, 4986-5002.
- Starovoitova, V.N., Tchelidze, L., Wells, D.P., 2014. "Production of medical radioisotopes with linear accelerators". *Appl. Radiat. Isot.* 85, 39-44.
- Suddarth and Brunner. 2016. *Buku Ajar Keperawatan Medikal-Bedah*. Jakarta: EGC.
- Sun, C., Lee, J.S., Zhang, M., 2008. "Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery". *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (11), 1252-1265.
- Sunaryati, SS. 2011. *14 Penyakit Paling Sering Menyerang dan Sangat Mematikan*. Yogyakarta: Flashbooks.
- Swami, A., Shi, J., Gadde, S., Votruba, A.R., Kolishetti, N., Farokhzad, O.C., 2012. "Nanoparticles for argeted and temporally controlled drug delivery. In: Prud'homme, S.S.a.R.K. (Ed.), *Multifunctional Nanoparticles for Drug Delivery Applications: Imaging, Targeting, and Delivery*", Nanostructure Science and Technology. Springer Science+Business Media, LLC.
- Szczes A, Holysz L dan Chibowski E: "Sintesis hidroksiapatit untuk aplikasi biomedis". *Adv Colloid Interfac* 249: 321-330, 2017.
- Tiyaboonchai W., 2003, "Chitosan Nanoparticles: A Promising System For Drug Delivery", *Naresuan Univ. J.*, 11(3): 51-66.
- Tonnis W. F., Kersten G. F., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. J., de Boer A. H., Amorij J. P., 2012, "Pulmonary Vaccine Delivery: A Realistic Approach", *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 25(5): 249-260.
- Uskoković V, Desai TA, 2014, "Analisis In Vitro Komposit Hidroksiapatit / Kitosan Nanopartikel Sebagai Platform Penghantaran Obat Potensial Untuk Pelepasan Berkelanjutan Antibiotik Dalam Pengobatan Osteomielitis". *JPharm Sci* 103: 567-579.
- Vallianou, N.G., Evangelopoulos, A., Schizas, N., et al., 2015. "Potential Anticancer Properties And Mechanisms Of Action Of Curcumin". *Anticancer Res.* 35 (2), 645-651.
- Vokes, E. E., Choy, H., Gandara, D. & Mattson, K. 2002. "Adjuvant and neoadjuvant treatments for NSCLC". *Lung Cancer* 38, 29-35, [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(02\)00169-1](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(02)00169-1).
- Xie, J., Xu, Y., Huang, X., Chen, Y., Fu, J., Xi, M., & Wang, L. 2015. Berberine induced apoptosis in human breast cancer cells is mediated by

reactive oxygen species generation and mitochondrial-related apoptotic pathway. *Tumor Biology*, 36(2), 1279-1288.

Wibawa, Teguh Hafiz Ambar, dkk. "Preparasi Senyawa Anti Kanker Apigenin Bertanda Radioiodium-131 Untuk Studi Bioaktivitas." *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia Indonesian Journal of Nuclear Science and Technology* ISSN 1411 – 3481 Vol. 21, No.1, Februari 2020: 49-60.

Williams, L & Wilkins. (2011). *Nursing : Memahami Berbagai Macam Penyakit*. Alih Bahasa Paramita .Jakarta. PT.Indeks.

World Health Organization. 2009. *Cancer mortality and morbidity*. Geneva: WHO 2009.47-57, diakses di: www.who.int/.

Wu Y., Yang W., Wang C., Hu J., and Fu S., 2005, "Chitosan Nanoparticle As A Novel Delivery System For Ammonium Glycyrrhizinate", *International Journal of Pharmaceutics*, 295: 235-245.

Yunoki S, Sugiura H, Ikoma T, Kondo E, Yasuda K, dkk. (2011). "Pengaruh Peningkatan Kepadatan Kolagen-Matriks Pada Sifat Mekanik Dan Daya Serap In Vivo Komposit Hidroksiapatit-Kolagen Sebagai Bahan Tulang Buatan". *Materi Bio-Med* 6: 15-21.

Zainuddin, N., Widyasari EM., "Evaluasi Dan Karakterisasi Kit-Kering Radiofarmaka Siprofloksasin". *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir PTNBR – BATAN Bandung, Tema : Peningkatan Peran Iptek Nuklir untuk Kesejahteraan Masyarakat*, 3 Juni 2009 [352-258].

Zhou H, Lee J ,(2011), "Partikel Hidroksiapatit Skala Nano Untuk Rekayasa Jaringan Tulang". *Acta Biomater* 7: 2769-2781.

Zhao C, Yang, J. and Wang Y. 2010. "Synthesis of Mono-Carbonyl Analogues of Curcumin and Their Effects on Inhibition on Cytokine Release In LPS-Stimulated Raw Macrophages". *Bioorg Med Chem* 18: 2388-2393.