

SINTESIS DAN KARAKTERISASI HIDROKSIAPATIT UNTUK APLIKASI SINOVEKTOMI RADIASI

Duyeh Setiawan, M. Basit F.

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri,
Jl Taman Sari No 71 Bandung 40132, tlp 022-2503997, faks 2504081
E-mail : d_setiawan@batan.go.id

ABSTRAK

SINTESIS DAN KARAKTERISASI HIDROKSIAPATIT UNTUK APLIKASI SINOVEKTOMI RADIASI. Sinovektomi radiasi adalah teknik terapi dengan cara penyuntikan sediaan radiofarmaka ke daerah persendian. Radiofarmaka harus efektif menempatkan radionuklida mencapai sel target *in-vivo* dalam jumlah optimal dan mempunyai sifat fisik ukuran partikel yang stabil untuk tinggal dalam persendian selama waktu paruh radionuklida. *Hidroksiapatit* (HAp) mempunyai kemiripan dengan fasa mineral pada matrik tulang dapat dimodifikasi menjadi berbagai jenis sediaan radiofarmaka sebagai pembawa unsur radionuklida untuk aplikasi terapi *rheumatoid arthritis*. Sintesis *hidroksiapatit* menggunakan metode presipitasi telah berhasil dilakukan, yaitu dengan mencampurkan asam dan basa yang menghasilkan kristal dan air. Parameter proses yang dikontrol adalah pH 9 dan 11 dari larutan, sedangkan variabel yang dibandingkan adalah suhu perlakuan panas pada rentang 150 – 1100 °C. Karakterisasi *hidroksiapatit* hasil sintesis dilakukan dengan XRD diperoleh ukuran *kristalit* antara 19 – 55 nm. Kristalinitas *hidroksiapatit* didekati menggunakan perhitungan Metode Landi dan didapatkan kristalinitas antara 59 – 97 %. Hasil SEM menunjukkan bentuk partikel *hidroksiapatit* adalah *spherical* menuju *granular*. Pengotor utama dalam *hidroksiapatit* adalah karbonat yang diidentifikasi dari hasil FTIR. Sintesis *hidroksiapatit* dengan metode reaksi pengendapan dapat mengontrol ukuran partikel, komposisi kimia dan sifat morfologi yang diinginkan untuk terapi dengan teknik *sinovektomi* radiasi.

Kata kunci : sintesis, *hidroksiapatit*, *sinovektomi*, radioterapi

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION HYDROXYAPATITE FOR RADIATION SYNOVECTOMY APPLICATION. *Synovectomy radiation is therapy technique by the way of injection of preparation radiopharmaceuticals to articulation area. Radiopharmaceuticals must be effective places radionuclide to reach cell target of in-vivo in number optimal and has character physical of stable particle size to remain in articulation during radionuclide half life. Hydroxyapatite (HAp) has resemblance with mineral phase at matrix bone can be modified to become various preparation types radiopharmaceuticals as element carrier of radionuclide for the application of therapy rheumatoid arthritis. Hydroxyapatite synthesis using precipitation method has successfully is done, that is by mixing acid and alkaline that produces crystal and water. Controlled synthesis process parameters are pH 9 and 11 of solution while variables being compared are heat treatment temperature at the range of 150 – 1100 °C. Characterization of hydroxyapatite result of synthesis done with XRD is obtained crystallinity size between 19 – 55 nm. Landi method was used to obtain the crystallinity of synthesized hydroxyapatite and the crystallinity were between 59 – 97 %. Result of SEM showed that hydroxyapatite particle is spherical to granular. The main impurity in hydroxyapatite was carbonate identified by FTIR. Hydroxyapatite synthesis with reaction of precipitation method can controlled particle size, chemical composition and morphology character wanted for therapy with synovectomy radiation technique.*

Keywords : synthesis, hydroxyapatite, synovectomy, radiotherapy

PENDAHULUAN

Hidroksiapatit (HAp) adalah komponen utama dari matriks rangka tulang dan telah terbukti bersifat biodegradable dalam studi model hewan^[1]. Hal ini dapat mudah ditandai dengan berbagai ion logam radiolantanida seperti ¹⁸⁸Re, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu^[2,3]. Hidroksiapatit (HAp) dapat dimodifikasi menjadi berbagai jenis sediaan senyawa bertanda atau radiofarmaka sebagai pembawa unsur radioaktif untuk aplikasi radioterapi rheumatoid arthritis^[4-6]. Senyawa HAp radioaktif untuk sinovektomi radiasi dapat dijadikan sebagai alternatif yang efektif dari cara sinovektomi bedah. Cara sinovektomi radiasi melibatkan prosedur injeksi intra-artikular pancaran sinar beta bersama-sama sediaan radiofarmasi untuk melawan dan mengendalikan peradangan sendi^[7]. Kerugian utama sinovektomi radiasi adalah kebocoran radioaktivitas dari persendian^[8]. Beberapa cara untuk memperkecil kebocoran radioaktivitas sinovektomi radiasi pada waktu memperlakukan persendian telah disarankan oleh Davis et al., 1989 dan Wang et al., 2001; Sledge et al., 1997; Noble et al., 1983^[9 - 13]. Cara tersebut adalah pemilihan radioisotop dengan waktu paruh pendek dan menggunakan partikel pembawa dengan ukuran yang besar, serta immobilitas dari perlakuan persendian selama 48 jam setelah injeksi.

Pada saat ini radiofarmaka yang banyak digunakan cara sinovektomi radiasi berasal dari pancaran beta radionuklida ³²P dan ⁹⁰Y^[14,15]. Kelemahan radionuklida ³²P dengan waktu paruh 14 hari bisa menimbulkan bahaya radiasi dosis tinggi dalam hal terjadi kebocoran radiasi dari persendian. Sedangkan ketersediaan ⁹⁰Y dengan aktivitas spesifik yang tinggi sulit diperoleh melalui aktivasi neutron, karena ⁸⁹Y sebagai target mempunyai penampang lintang rendah. Meskipun ⁹⁰Y dapat diperoleh dari sistem generator ⁹⁰Sr/⁹⁰Y dengan aktivitas spesifik tinggi, namun pemisahan ⁹⁰Y dari ⁹⁰Sr melibatkan pekerjaan yang tidak mungkin dilakukan di rumah sakit^[16,17].

Sediaan radiofarmaka ¹⁸⁸Re-HAp, ¹⁸⁸Re-mikrosfer dan ¹⁸⁸Re-sulfat koloid telah dieksplorasi sebagai sediaan potensial untuk sinovektomi radiasi^[10,18-20]. Kebocoran radioaktivitas dilaporkan dengan sediaan radiofarmaka ¹⁸⁸Re-sulfur koloid dan ¹⁸⁸Re-mikrosfer masing-masing menghasilkan 13% dan 7% setelah 48 jam dari penyuntikan, sedangkan dengan sediaan radiofarmaka ¹⁸⁸Re-HAp kebocoran radioaktivitas lebih kecil yaitu 3,75 %.

Hidroksiapatit (HAp) diharapkan menjadi sediaan radiofarmaka alternatif pilihan setelah sulfur koloid atau mikrosfer. Akan tetapi pengadaan HAp selama ini masih melalui import yang susah diperoleh dan tidak ekonomis. Oleh karena itu pada penelitian ini akan dilakukan sintesis dan karakterisasi hidroksiapatit berdasarkan metode presipitasi dengan mengontrol variabel yang dibandingkan seperti pH dan pemanasan untuk

memperoleh ukuran partikel, komposisi kimia dan morfologinya^[21].

METODE

Bahan

Bahan kimia yang digunakan adalah kalsium hidroksida (E.Merck 1.02047.0500), amonium hidroksida (E.Merck 105432), asam klorida (E.Merck 1003161000), aquabides (Ipha), asam fosfat (E.Merck 1005732500), hidroksiapatit standard (Aldrich 289396-25G). Sedangkan alat gelas yang digunakan adalah gelas piala, labu erlenmeyer, labu ukur, gelas ukur, tabung sentrifugasi, pipet volum, pipet tetes, corong saring, corong buchner, termometer, kaca arloji, dan alat-alat gelas kimia yang biasa digunakan di laboratorium.

Alat

Instrumentasi yang digunakan dalam melakukan penelitian ini antara lain, neraca analitik Ainsworth 24 N, pipet mikro (Eppendorf) 100 µL dan 5 µL, syring 1mL; 3 mL (Terumo), pH meter digital, kertas pH universal (E.Merck), vial 10 mL (Igar), *magnetic stirrer* (Thermolyne Nouva II), oven, *Fourier-Transform Infra-Red* (FT-IR), *X-Ray Diffraction* (XRD) dan *Scanning Electron Microscope-Energy Dispersive X-Ray* (SEM-EDX).

Cara Kerja

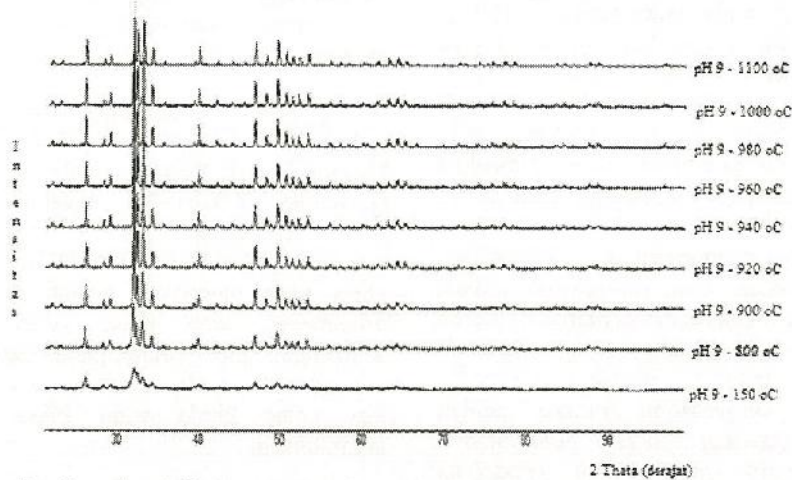
Sintesis hidroksiapatit menggunakan metode yang telah dikembangkan oleh Purwasasmita, 2008^[21]. Sebanyak 19 g Ca(OH)₂ disuspensikan dengan 500 mL aquades. Ditambahkan asam fosfat H₃PO₄ 0,3 M (8,6 mL H₃PO₄ 85 % dilarutkan dalam 500 mL aquades) dengan cara diteteskan perlahan-lahan (6 mL/menit). Pengadukan dilakukan selama 24 jam pada 200 rpm dengan suhu terkontrol pada 40°C. Setelah dingin pH larutan dijaga pada pH 9 yang diukur dengan menggunakan pH-meter elektrik. Cara kerja diatas diulangi untuk mendapatkan larutan pH 11. Masing-masing larutan dikeringkan pada suhu 105°C selama 5 jam, kemudian diberikan perlakuan panas. Perlakuan panas dilakukan pada suhu 150, 800, 900, 920, 940, 960, 980, 1000 dan 1100°C dengan laju pemanasan 7,5°C/menit. Pendinginan dilakukan secara normal didalam tungku sampai temperatur ruang.

Serbuk HAp hasil sintesis dan perlakuan panas dikarakterisasi menggunakan XRD dengan radiasi CuKα dan panjang gelombang 1,54 Angstrom. Ikatan kimia diidentifikasi menggunakan FTIR (data FTIR didapatkan menggunakan teknik pelet KBr dari bilangan gelombang antara 4000 – 400 cm⁻¹). Morfologi HAp diidentifikasi menggunakan SEM yang dilengkapi dengan EDX.

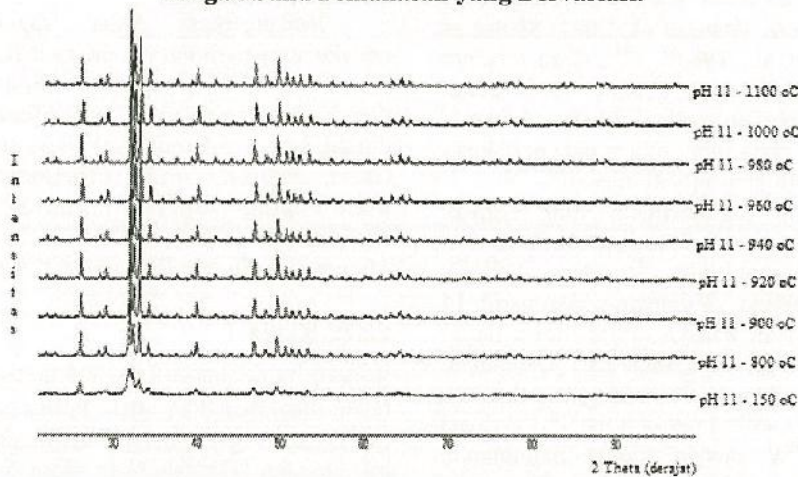
HASIL DAN PEMBAHASAN

Menurut Purwasmita dan Gultom., 2008^[21] tiga puncak utama dari hidroksiapatit adalah pada $2\theta =$

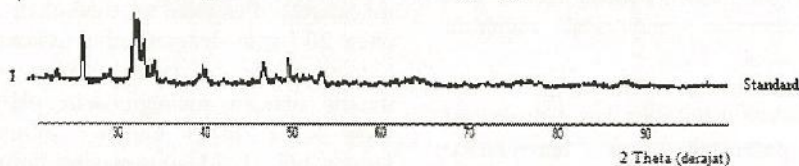
31,85; 32,31; 32,95. Gambar 1.a dan 1.b adalah grafik 2θ terhadap intensitas untuk setiap pH dengan masing-masing suhu perlakuan panas.



Gambar 1.a. Difraktogram Hidroksiapatit untuk Sampel pada pH 9 dengan Suhu Pemanasan yang Bervariasi.



Gambar 1.b. Difraktogram Hidroksiapatit untuk Sampel pada pH 11 dengan Suhu Pemanasan yang Bervariasi.



Gambar 1.c. Difraktogram Hidroksiapatit untuk Sampel Hidroksiapatit Standard

Dari hasil XRD didapat bahwa variasi pH pada proses presipitasi sama-sama menghasilkan hidroksiapatit (HAp) dibuktikan dengan difraktogram HAp hasil sintesis (Gambar 1.a dan 1.b) yang memiliki kemiripan dengan difraktogram HAp standard (Gambar 1.c). HAp yang dihasilkan merupakan hasil non-stoikiometri pada hasil pH 9 memiliki perbandingan Ca/P = 2,43 sedangkan pH 11 memiliki perbandingan Ca/P = 2,44. Dari hasil XRD tidak ditemukan adanya puncak *tricalcium phosphate* (TCP) pada $2\theta = 31,03$ (*Joint Committee Powder Diffraction Standard* = JCPDS 09-0169).

Setiap sampel pH 11 (kecuali perlakuan panas 150 °C) dan sampel pH 9 (kecuali perlakuan panas 150, 800, 900, 920, 940 °C) menunjukkan adanya puncak CaO pada $2\theta = 37,36$ (JCPDS 43-1001). Hal ini adalah indikasi bahwa CaO yang terbentuk merupakan hasil degradasi termal dari hidroksiapatit^[21].

Kristalinitas HAp hasil sintesis dan perlakuan panas diperiksa menggunakan metode Landi^[21], dan dirangkum pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai Kristalinitas Hidroksiapatit (HAp) Sintesis pada pH 9 dan pH 11 untuk Suhu Pemanasan yang Bervariasi.

No	pH	Suhu (°C)	V (11,2-300) ^{*)}	2θ	I (300) ^{*)}	2θ	Kristalinitas (%) ^{**)}
1	9	150	84	32,785	226	32,365	62,83
2	9	800	42	32,635	361	32,275	88,37
3	9	900	16	32,695	471	32,335	96,60
4	9	920	19	32,605	501	32,365	96,21
5	9	940	14	32,575	460	32,275	96,96
6	9	960	17	32,755	564	32,305	96,99
7	9	980	16	32,605	565	32,935	97,17
8	9	1000	17	32,515	634	32,935	97,32
9	9	1100	11	32,665	494	32,305	97,77
10	11	150	94	32,635	231	32,275	59,31
11	11	800	36	32,605	402	32,245	91,04
12	11	900	28	32,695	423	32,305	93,38
13	11	920	19	32,575	452	32,335	95,80
14	11	940	14	32,695	456	32,335	96,93
15	11	960	13	32,845	458	32,425	97,16
16	11	980	14	32,665	524	32,275	97,33
17	11	1000	13	32,755	422	32,455	96,92
18	11	1100	12	32,725	508	32,335	97,64

Keterangan :

V(112-300) = puncak terendah antara puncak hasil difraksi (bidang 112) dan (bidang 300), dan I(300) = intensitas puncak yang dihasilkan oleh (bidang 300).

*) data XRD **) $X_c = 1 - [V(112-300) / I(300)] \times 100 \%$

Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa kristalinitas HAp yang diperoleh adalah antara 59 – 97 %. Ukuran kristalit dari HAp hasil sintesis dan perlakuan panas dihitung menggunakan metode Scherrer^[22], hasil ukuran kristalit HAp seperti dirangkum pada Tabel 2.

Dari Tabel 2. Dengan L = diameter kristalit, k

= konstanta 0,9, λ = panjang gelombang $k\alpha$, B = full width half maximum dari puncak HAp (dalam radian), θ = posisi puncak. Tabel 2 menunjukkan ukuran partikel HAp hasil sintesis menggunakan metode presipitasi dan perlakuan panas antara 150 – 1100 °C adalah 19 – 55 nm.

Tabel 2. Ukuran Kristalit Hidroksiapatit (HAp) Sintesis pada pH 9 dan 11 untuk Suhu Pemanasan yang Bervariasi

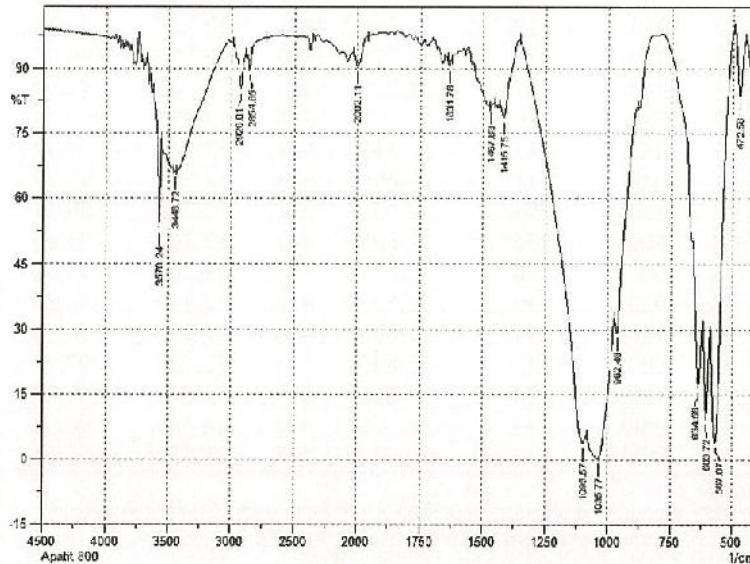
No	pH	Suhu (°C)	Ukuran Kristal (nm) ^{*)}
1	9	150	23,26
2	9	800	48,88
3	9	900	46,51
4	9	920	55,81
5	9	940	46,51
6	9	960	55,81
7	9	980	55,80
8	9	1000	55,80
9	9	1100	50,75
1	11	150	19,93
2	11	800	46,51
3	11	900	55,81
4	11	920	46,51
5	11	940	46,52
6	11	960	55,82
7	11	980	55,80
8	11	1000	55,83
9	11	1100	46,52

Keterangan : *) $L = k\lambda / B \cos \theta$

Perlakuan panas pada rentang 1000 – 1100 °C ukuran partikel cenderung menurun. Menurunnya ukuran kristalit diperkirakan terjadi karena disintegrasi partikel HAp (didasarkan oleh tidak adanya perbedaan fasa yang terlihat pada hasil XRD). Perlakuan panas optimum terhadap ukuran

partikel HAp yang paling baik adalah pada suhu mulai 960 – 1000 °C memberikan ukuran yang hampir tetap.

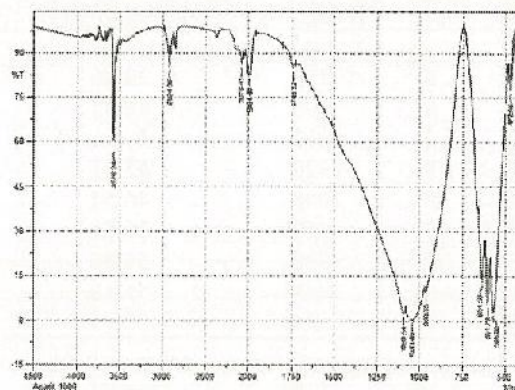
Ikatan kimia HAp hasil sintesa dan perlakuan panas diidentifikasi menggunakan FTIR seperti ditunjukkan pada Gambar 2.a dan 2.b.



Gambar 2.a. Spektrum Hasil Uji FTIR HAp Sintesis pada pH 9 dan Suhu 800°C

Gambar 2.a menunjukkan adanya gugus OH⁻ (ikatan O – H pada puncak 3570 cm⁻¹ dan 634 cm⁻¹ untuk perlakuan suhu 800 dan 1000 °C). Kelompok gugus PO₄³⁻ ditunjukkan oleh adanya ikatan P – O pada puncak 1035 cm⁻¹ untuk suhu 800 °C dan setara dengan puncak 1043 cm⁻¹ untuk suhu 1000 °C, puncak 603 dan 601 cm⁻¹ (800 dan 1000 °C),

567 dan 569 cm⁻¹ (800 dan 1000 °C) dan 472 cm⁻¹ (800 dan 1000 °C). Kedua gugus ini merupakan suplemen bagi hasil analisis XRD yang menunjukkan bahwa hasil sintesis merupakan HAp dengan PO₃³⁻ dan OH merupakan pembangun HAp yang memiliki rumus Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂.

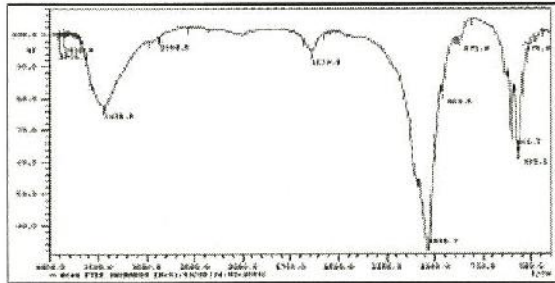


Gambar 2.b. Spektrum Hasil Uji FTIR HAp Sintesis pada pH 9 dan Suhu 1000°C

Gambar 2.b menunjukkan pola spektrum yang mirip dengan Gambar 2.a hanya bedanya kehilangan gugus CO₃²⁻ yang ditandai oleh ikatan C – O pada puncak 1467 cm⁻¹. Kehadiran gugus CO₃²⁻ (Gambar 2.a) adalah dari reaksi HAp dengan CO₂ yang terdapat dalam udara bebas pada saat sintesa

dan perlakuan panas. Adanya CO₃²⁻ tidak dapat dikatakan buruk karena memang pada tulang manusia sendiri memiliki CO₃²⁻ yang merupakan substitusi PO₄³⁻ secara natural mengikuti persamaan Ca₁₀(CO₃)_x(PO₄)_{6(2/3)x}(OH) atau biasa disebut dengan *Carbonated-Hydroxyapatite*. Akan tetapi

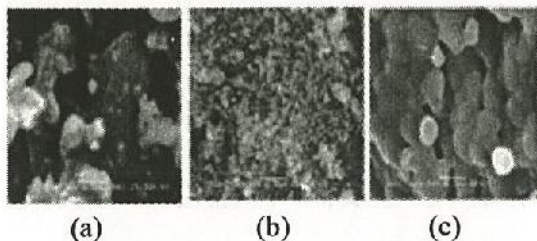
karena pada proses sintesis tersebut adanya CO_3^{2-} tidak dikontrol maka dikategorikan sebagai pengotor, selain diasumsikan ada sejak sebelum proses sintesis dilakukan atau bawaan dari bahan baku.



Gambar 2.c. Hasil Uji FTIR HAp Standard

Gambar 2.c menunjukkan pola spektrum FTIR dari sampel HAp standard. Spektrum tersebut memiliki kemiripan dengan spektrum HAp hasil sintesis pada Gambar 2.a dan 2.b, terutama pada munculnya ikatan O – H pada puncak 3438 cm^{-1} dan 601 cm^{-1} serta ikatan P – O pada puncak 1035 cm^{-1} . Pada spektrum HAp standard juga tidak dijumpai adanya puncak serapan ikatan C – O pada *wavenumber* 1467 cm^{-1} .

Morfologi HAp hasil sintesis dan perlakuan panas didapatkan dari gambar SEM dengan perbesaran 40.000 kali, seperti ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3. (a) Morfologi HAp Standard, (b) HAp Sintesis pada pH 9 Suhu 800°C dan (c) HAp Sintesis pada pH 9 Suhu 1000°C

Gambar 3.b menunjukkan bahwa ukuran partikel lebih kecil dari 100 nm dan ada yang sampai lebih kecil dari 50 nm. Terlihat adanya aglomerasi dari partikel-partikel tersebut, hal ini disebabkan oleh miskinnya *dispersing agent* sehingga partikel tetap teraglomerasi sejak pengeringan. Morfologi ini memiliki kemiripan dengan Gambar 3.a untuk sampel HAp standard, namun dengan aglomerasi yang lebih kecil.

Gambar 3.c menunjukkan bagian dari HAp yang lebih terdispersi, sehingga masing-masing partikel dapat terlihat lebih jelas. Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa partikel HAp berbentuk *spherical* menuju *granular*. Bentuk *granular*

merupakan hasil *ripening* (pemasakan) pada saat nukleisasi dan pertumbuhan kristal HAp, di mana umumnya sebuah partikel yang lebih besar akan mengintegrasikan partikel yang lebih kecil disekitarnya. Ukuran partikel dari hasil SEM adalah antara kurang dari 50 nm sampai 750 nm. Perbedaan hasil pengukuran morfologis dengan hasil perhitungan menggunakan metode *Scherrer* dapat disebabkan beberapa hal, antara lain pengukuran morfologis dilakukan dengan metode *overestimate* (diameter partikel yang diukur adalah sumbu terpanjang dari partikel) dan pengukuran morfologis dilakukan secara subjektif (partikel yang diukur hanya beberapa buah saja sehingga tidak representatif).

Ukuran partikel HAp yang lebih kecil akan meningkatkan luas permukaan kontak HAp dengan jaringan sekitarnya pada saat dipergunakan. Dengan meluasnya permukaan kontak, maka ikatan antarmuka antara jaringan dengan HAp akan meningkat. Porositas yang terdapat pada HAp merupakan tempat bagi jaringan disekitarnya untuk tumbuh sehingga akan meningkatkan kualitas *bioactivity-nya* [21].

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diperoleh dari sintesis HAp menggunakan metode presipitasi dengan perlakuan panas dari HAp. Partikel HAp hasil sintesis dapat dipergunakan untuk partikel pembawa unsur radioaktif dalam penentuan sinovetomi radiasi. Selain itu partikel HAp mempunyai keuntungan secara ekonomis karena dapat dibuat dari bahan kimia umum dan menjadi bahan alami diketahui *biodegradable*.

parameter proses pH 9 dan pH 11 berhasil dilakukan. Dari hasil sintesis, perlakuan panas serta karakterisasi, diperoleh HAp hasil sintesis, memiliki kemiripan dengan HAp standard dengan ukuran partikel rata-rata antara 19 nm – 55 nm. Kristalinitas HAp yang diperoleh adalah antara 59 – 97 %. Bentuk partikel HAp yang diperoleh adalah *spherical* menuju *granular*. Pengotor dalam HAp hasil sintesis dan perlakuan panas adalah karbonat yang berasal dari reaksi dengan CO_2 dari udara bebas. Fasa sekunder dari HAp adalah CaO berupa hasil degradasi termal yang merupakan akibat

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada saudara Dawud Nurhasan mahasiswa tugas akhir jurusan kimia FMIPA-UNPAD dan Nanih Kusnaeni, Nana Suherman, Titin Srimulyati yang telah membantu dalam kegiatan penelitian di PTNBR-BATAN Bandung.

DAFTAR PUSTAKA

1. SHORKROFF, L., et. al., "Studi on ^{166}Ho -Labelled Hydroxyapatite Particle" A New Agent for Radiation Synovectomy. *J. Nucl. Med.* 33, 937 (Abst. No.476). 2010-046. (1992)
2. CHINOL, M., et. al., "Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186 labeled hydroxyapatite particle radiopharmaceutical for radiasi synovectomy". *J.Nucl. Med.*34, 1536-1542. (1993)
3. UNNI, P. R., et. al., "Preparation and Bioevaluation of ^{166}Ho Labeled Hydroxyapatite Particle for Radiosynovectomy". *Nuc. Med. Biol.* 29, 199-209. (2002)
4. GRILLENBERGER, K. G., et. al., "Rhenium-188 Labeled Hydroxyapatite and Rhenium-188 Sulfur Colloid in Vitro Comparison of Two Agent for Radiation Synovectomy". *Nuklearmedizin* 36, 71-75. (1997)
5. GRIFFITHS, G. L., et. al., "38th Annual Meeting of The Society of Nuclear Medicine", Cincinnati, OH, 11-14 June 1991, *J. Nucl. Med.* 32, 2098. (1991 a)
6. GRIFFITHS, G. L., et. al., "The Generation of Rhenium-188 Labeled Antibodies by Direct Labeling Methods", Proceeding Seventh International Symposium on Radiopharmacy, Boston, MA, 3-6 June 1991. *J.Nucl. Med.* 32, 1098.) (1991 b)
7. KOTHERI, K., et. al., " ^{188}Re -hydroxyapatite particles for radiation synovectomy". *J.Appl. Radiat. Isot.* 58, (463-468) (2003)
8. ZUKHERMAN, J. D., et. al., "Treatment of rheumatoid arthritis using radiopharmaceuticals". *Nucl. Med. Biol.* 14, 211-218 (1987)
9. DAVIS M. A., Chinol M., "Radiopharmaceuticals for Radiation Synovectomy : Evaluation of Two Yttrium-90 Particulate Agents". *J.Nucl. Med.* 30, 1047-1055 (1989)
10. WANG S. J., et. al., "Histologis Study of Effects of Radiation Synovectomy with Rhenium-188 Microspheres", *Nucl. Med. Biol.*28, 727-732. (2001)
11. SLEDGE, C.B. et. al., "Experimental Radiation Synovectomy by ^{165}Dy -Ferric Hydroxide Macroaggregate". *Arthritis Rheum.* 20, 1334-1342. (1997)
12. NOBLE, J., et. al., "Leakage of Radioactive Particle Systems from a Synovial Joint Studied with A Gamma Camera. It's Application to Radiation Synovectomy". *J. Bone Joint Surg.* 65, 381-389. (1983)
13. WILLIAM, P. L., et. al., "Feasibility of Out Patient Management After Intra-Articular Yttrium-90 Comparison of Two Regiment". *Br. Med. J.* 282, 13-14, (1981)
14. BOWEN, B. M., et. al., "Yttrium-90 Citrate Colloid for Radioisotope Synovectomy". *Am. J. Hosp. Pharm.* 32, 1027-1030. (1975)
15. PANDEY, U., et. al., "Preparation and Studies with ^{90}Y -Labelled Particles for Use in Radiation Synovectomy", *Appl. Radiat. Isot.* 55, 471-475, (2001)
16. VENKATESH, M., et. al., "Complexation Studies with ^{90}Y from A Novel $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ Generator". *Radiochim. Acta* 89, 413-417. (2001)
17. HSIEH, B. T., et. al., "Preparation of Carrier-Free Yttrium-90 for Medical Applications by Solven Extraction Chromatography". *Appl. Radiat. Isot.* 44, 147-1480, (1993)
18. EARY, J. F., et. al., "Considerations for Imaging ^{188}Re and ^{186}Re Isotopes". *Clin. Nucl. Med.*15, 911-916, (1990)
19. VENKATESAN, P., et. al., "Rhenium Hetasulfide a Potential Carrier System for Radiation Synovectomy". *Nucl. Med. Biol.* 4, 357-362, (1990)
20. SETIAWAN, D., et. al., "Sintesis dan Karakterisasi ^{188}Re -Hidroksiapatit untuk Tujuan Radioterapi Kanker", Laporan Program Insentif Ristek-Batan, 1-20, (2010)
21. WANG S. J., et. al., "Rhenium-188 Microspheres a New Radiation Synovectomy Agent", *Nucl. Med. Comm.*19, 427-433. (1998)
22. PURWASASMITA, B. S., Gultom R. S., "Sintesis dan Karakterisasi Serbuk Hidroksiapatit Skala Sub-Mikron Menggunakan Metode Presipitasi", *Bionatura* 10 (2), 155-167, (2008)