

Aplikasi Metode Aktivasi Neutron untuk Penetapan Mineral Selenium dalam Produk Suplemen Kesehatan

TITIEK MARTATI^{1*}, JUNE MELLAWATI²

¹Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan

²PATIR BATAN, Pasar Jumat, Jakarta.

Diterima 2 Juni 2005, Disetujui 3 Agustus 2005

Abstract: Recently, there are some health supplement products that are useful as an antioxidant in the market, and one of them is Selenium (Se) tablet. Therefore issue of falsification of drug due to the control of health supplement product become very important. In this research the determination of Se in health supplement tablet using neutron activation analysis has been carried out. Sample was irradiated using thermal neutron with 10^{13} neutron $\text{cm}^{-2}\text{second}^{-1}$ fluxes within 15 minutes, and based on n, γ reaction ^{75}Se isotope would be formed that could identified using Gamma spectrometer on 136, 264, and 279 keV energies. The result showed that neutron activation analysis method can analysis Se mineral that contained in health supplement tablet with accuracy ranged between 101.81 – 102.29 % and precision 99.02 – 99.37%. The recovery test of Se mineral concentration to the labeled attached showed 105.79 – 116.66%, and this value was still in the recommended range according to the USP 28 (90 – 125%).

Key words: neutron activation analysis, selenium mineral, health supplement product

PENDAHULUAN

Suplemen kesehatan adalah salah satu produk kesehatan, umumnya berbentuk sediaan tunggal maupun kombinasi, yang bersifat nutrisi atau obat dan berguna untuk mendapatkan efek pengobatan tertentu⁽¹⁾. Berbagai jenis suplemen kesehatan yang beredar di pasaran, seperti vitamin, mineral, asam amino, enzim, hormon, antioksidan, herba, dan probiotik.

Tablet Selenium (Se) merupakan salah satu jenis suplemen kesehatan yang berfungsi sebagai antioksidan, dan umumnya dikombinasikan dengan vitamin E. Selain keduanya memiliki efek pengobatan yang sinergis, yaitu mencegah kerusakan membran sel akibat reaksi oksidasi oleh radikal bebas, mineral Se juga berfungsi mengoptimalkan absorpsi vitamin E di dalam tubuh⁽²⁾. Dalam jumlah *trace*, mineral ini bersifat esensial, karena memiliki efek antioksidan, aktivitas imunomodulator, antikarsinogenik, antiteratogenik, efek detoksifikasi terhadap beberapa logam dan xenobiotik lain, serta mempunyai aktivitas meningkatkan fertilitas pria^(3, 4). Sebagai mineral antioksidan, mineral Se juga berfungsi mengaktifkan enzim antioksidan, dan enzim glutathione peroxidase dengan cara menghancurkan hidrogen peroksida dan

hidroperoksida organik lainnya dengan pengurangan ekuivalen dari glutathione, sehingga membran sel dan sub-seluler akan terlindung dari kerusakan oleh peroksida tersebut⁽⁵⁾. Defisiensi Se dalam tubuh menyebabkan kardiomiopati pada anak-anak (penyakit keshan), penyakit kardiovaskuler, peningkatan risiko terkena kanker, pembengkakan, penuaan dini dan pembentukan katarak^(1, 4, 5). Namun demikian, konsumsi Se yang berlebihan dan dalam jangka waktu lama, dapat menyebabkan keracunan tubuh (selenosis), yang gejalanya adalah rambut rontok, kuku retak, bau napas (seperti bawang putih), mual dan muntah, serta kelelahan yang berlebihan^(4, 5). Keputusan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan, RI tentang ketentuan pokok pengawasan suplemen makanan menyatakan bahwa batas maksimum Se adalah 200 μg per hari, sedangkan batas maksimum untuk ibu hamil dan ibu menyusui 60 μg per hari⁽⁶⁾.

Kondisi lingkungan yang tercemar polutan secara berlebihan dapat menyebabkan tubuh manusia teracuni, karena di dalam tubuh polutan tersebut akan menghasilkan suatu senyawa radikal bebas. Radikal bebas akan mengoksidasi sel-sel yang ada di dalam tubuh manusia dan memicu timbulnya berbagai jenis penyakit⁽¹⁾. Radikal bebas bersifat sangat reaktif dan dapat menimbulkan beberapa reaksi kimiawi, sehingga merusak berbagai komponen sel hidup. Keberadaan radikal bebas di dalam tubuh manusia

* Penulis untuk korespondensi, Hp. 081513032387,
e-mail: farmasi @ ffup.org

dapat menjadi salah satu penyebab timbulnya berbagai penyakit, seperti penyakit degeneratif (proses penuaan dini), dan penyakit diabetes, jantung koroner, kanker. Guna mengatasinya, akhir-akhir ini masyarakat banyak mengkonsumsi berbagai jenis tablet antioksidan, diantaranya tablet Se.

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang dapat memusnahkan radikal bebas dan menghambat terjadinya oksidasi terhadap sel-sel tubuh, sehingga mengurangi terjadinya kerusakan membran dan permeabilitas sel. Dikenal dua jenis antioksidan, yaitu antioksidan endogen yang disintesis oleh dan di dalam tubuh (enzim-enzim mikrosom hati), serta antioksidan eksogen yang diperoleh dari asupan makanan atau obat-obatan. Tablet Se merupakan salah satu bentuk suplemen kesehatan antioksidan jenis eksogen^(1,7).

Berbagai metode untuk menganalisis konsentrasi Se telah diketahui, diantaranya dengan metode fluorometri, spektrometri serapan atom, spektrometri fluoresensi sinar-X⁽⁸⁾. Namun demikian, berbagai kendala seperti penyediaan pelarut dan bahan kimia guna analisis Se semakin sulit diperoleh di Indonesia. Berdasarkan hal ini, maka penetapan konsentrasi Se dilakukan dengan metode analisis aktivasi neutron (AAN). Metode ini memiliki beberapa kelebihan, seperti mempunyai kepekaan dan akurasi yang relatif cukup baik⁽⁹⁾.

Tujuan penelitian ini adalah menetapkan konsentrasi Se dalam tablet suplemen kesehatan, serta mengetahui ketelitian dan ketepatan metode AAN dalam menganalisis mineral Se tersebut. Diharapkan metode ini dapat menjadi metode alternatif untuk penetapan konsentrasi Se guna keperluan pengawasan mutu produk kesehatan.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Baku isotop ¹³⁷Cs dan ⁶⁰Co, larutan baku Se 1000 ppm (Merck), sampel dua merek tablet suplemen kesehatan yang beredar di pasaran.

Alat. Reaktor nuklir G.A. Siwabessy (PRSG, Serpong), spektrometer Gamma (Canberra) dilengkapi dengan alat penganalisis salur ganda (MCA), HV Power supply model 426 IA, preamplifier (2002 CSL), spectroscopy amplifier (452), detektor Ge (GC 10%), Cryostat (7500 SL), timbangan analitik (Sartorius), timbangan mikro (Mettler MT 5), alat-alat penunjang penelitian.

METODE. Sebanyak 20 sampel tablet, ditimbang satu per satu guna memperoleh bobot rata-rata tablet. Selanjutnya tablet digerus, ditimbang saksama sejumlah serbuk tablet dan dimasukkan ke dalam kantong polietilen. Kantong polietilen ditutup (*sealed*) dan permukaannya dibersihkan dengan

alkohol. Kantong polietilen yang berisi sampel dibungkus dengan foil-Al, dan dimasukkan ke dalam kontainer polietilen untuk diiradiasi. Larutan standar selenium (Merck) dengan konsentrasi 1000 ppm, diteteskan pada kertas saring tidak berabu (Whatman 41) dan ditimbang sehingga diperoleh konsentrasi 10, 25, 50, 75, dan 100 µg Se. Selanjutnya dikeringkan di bawah lampu infra merah, dan dimasukkan ke dalam kantong polietilen serta ditutup (*sealed*). Standar diperlakukan sama dengan sampel, dan selanjutnya diiradiasi secara bersama-sama.

Proses aktivasi dan pengukuran Se dalam sampel dan standar. Sampel dan standar bersama-sama diiradiasi di Reaktor Serbaguna G.A. Siwabessy, Serpong selama 30 menit menggunakan neutron termal dengan fluks 10^{13} netron/cm²/detik. Pasca iradiasi, dilakukan proses pendinginan selama kurang lebih 5-7 hari. Pengukuran mineral Se sebagai isotop ⁷⁵Se menggunakan Spektrometer Gamma pada energi gamma 136, 264, dan 279 keV⁽⁹⁾.

Uji perolehan kembali. Uji perolehan kembali dilakukan terhadap sejumlah standar Se 10, 20 dan 40 µg, yang masing-masing ditambahkan ke dalam sampel, disertakan pula blanko (sampel tanpa penambahan Se). Selanjutnya dilakukan proses iradiasi dan perhitungan perolehan kembali. Uji perolehan kembali mineral Se dalam sampel tablet, dimaksudkan untuk mengetahui persentase penyimpangan terhadap nilai yang tertera pada etiket produk, mengingat *The United States Pharmacopeia* (USP) 28 telah memberikan persyaratan tidak kurang dan lebih dari 90 - 125%⁽¹⁰⁾.

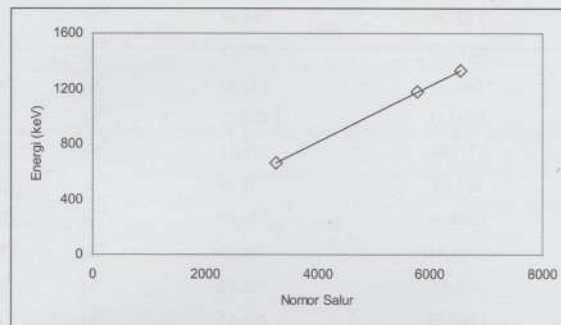
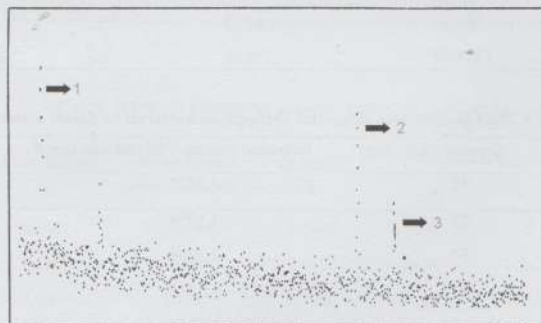
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran terhadap baku isotop ¹³⁷Cs dan ⁶⁰Co diperoleh spektra-spektra dengan puncak spektra bernomor salur 3254 hingga 6554 (Tabel 1). Selanjutnya dibuat kurva dengan cara memplotkan antara nomor salur puncak spektra dengan energi sinar gamma, maka akan didapatkan suatu persamaan kurva linear $Y = 0,2033 X + 0,2570$ dengan koefisien korelasi 1. Persamaan kurva tersebut digunakan untuk identifikasi kualitatif kandungan Se dalam bahan uji (Gambar 1).

Pencacahan sampel paska aktivasi menunjukkan adanya tiga spektra karakteristik dari isotop selenium. Setelah diketahui nomor salur puncak spektra dan diekstrapolasikan terhadap kurva kalibrasi energi, diperoleh besaran energi gamma yang dipancarkan oleh isotop-isotop tersebut (Tabel 2). Berdasarkan besaran energi sinar gamma dari isotop-isotop yang diperoleh tersebut, maka dapat diidentifikasi keberadaan mineral Se dalam sampel tablet suplemen

Tabel 1. Data kalibrasi energi menggunakan ^{137}Cs dan ^{60}Co

| Isotop | Energi (keV)* | Nomor Sal |
|-------------------|---------------|-----------|
| ^{137}Cs | 661,7 | 3254 |
| ^{60}Co | 1173,3 | 5771 |
| | 1332,5 | 6554 |

Gambar 1. Kurva kalibrasi energi dengan baku isotop ^{137}Cs dan ^{60}Co .Gambar 2. Beberapa spektra isotop ^{75}Se dalam sampel sediaan farmasi.
1. Se-75, 136 Kev, 2. Se-75, 264 Kev, 3. Se-75, 279 Kev.

kesehatan.

Hasil analisis kuantitatif dilakukan menggunakan metode pembandingan dengan standar yang mengandung mineral Se dalam berbagai konsentrasi. Selanjutnya standar Se tersebut diiradiasi bersama-sama dengan sampel dengan kondisi yang sama. Hasil pencacahan disajikan pada Tabel 3. Berdasarkan data tersebut diperoleh kurva kalibrasi standar Se dengan persamaan garis linier $Y = 0,1675X - 0,8874$ dengan koefisien korelasi 0,9999 seperti disajikan pada gambar 3. Persamaan garis linier dari kurva tersebut selanjutnya digunakan untuk menghitung konsentrasi Se dalam sampel.

Hasil pencacahan sampel teriradiasi dan per-

hitungan konsentrasi Se terlihat pada Tabel 4. Konsentrasi Se dihitung berdasarkan persamaan kurva kalibrasi standar Se (Gambar 3).

Uji penentuan mineral Se dalam sampel dibandingkan dengan konsentrasi yang tertera pada etiket, data terlihat pada Tabel 4. Hasil penetapan konsentrasi Se dalam sampel tablet merek A dan B, diperoleh konsentrasi rata-rata 58,33 dan 52,89 $\mu\text{g}/\text{tablet}$. Bila dibandingkan dengan konsentrasi yang tertera pada etiket, maka diperoleh konsentrasi Se rata-rata 116,66 dan 105,79%. Nilai ini telah memenuhi persyaratan konsentrasi menurut USP 28, yaitu 90 - 125% dari jumlah yang tertera pada etiket⁽¹⁰⁾.

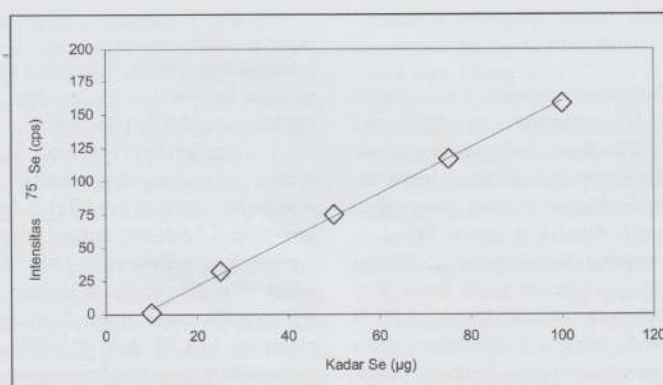
Tabel 2. Hasil analisis kualitatif mineral Se dalam sampel suplemen kesehatan

| Sampel | Nomor Salur Puncak Spektra | Energi- γ (keV) | Isotop* | Reaksi nuklir* | Unsur | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|----------------------------|------------------------|------------------|---|-------|--------|--------|------------------|--|----|---------|--------|------------------|--|----|---------|--------|------------------|--|----|---|--------|--------|------------------|--|----|---------|--------|------------------|--|----|---------|--------|------------------|--|
| A 1 | 667,03 | 135,86 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1300,34 | 264,62 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1373,71 | 279,53 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 667,49 | 135,96 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1300,46 | 264,64 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1373,05 | 279,39 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 666,76 | 135,81 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1300,11 | 264,57 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1373,61 | 279,51 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B 1 | 666,93 | 135,84 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1300,42 | 264,63 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1373,57 | 279,50 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ </tr <tr> <td rowspan="3">2</td> <td>666,83</td> <td>135,82</td> <td>^{75}Se</td> <td>$^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$</td> <td>Se</td> </tr> <tr> <td>1300,50</td> <td>264,65</td> <td>^{75}Se</td> <td>$^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$</td> <td>Se</td> </tr> <tr> <td>1373,60</td> <td>279,51</td> <td>^{75}Se</td> <td>$^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$</td> <td>Se</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">3</td> <td>666,86</td> <td>135,83</td> <td>^{75}Se</td> <td>$^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$</td> <td>Se</td> </tr> <tr> <td>1300,35</td> <td>264,62</td> <td>^{75}Se</td> <td>$^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$</td> <td>Se</td> </tr> <tr> <td>1373,99</td> <td>279,59</td> <td>^{75}Se</td> <td>$^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$</td> <td>Se</td> </tr> | 2 | 666,83 | 135,82 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | 1300,50 | 264,65 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | 1373,60 | 279,51 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | 3 | 666,86 | 135,83 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | 1300,35 | 264,62 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | 1373,99 | 279,59 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ |
| 2 | 666,83 | 135,82 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1300,50 | 264,65 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1373,60 | 279,51 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 666,86 | 135,83 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1300,35 | 264,62 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1373,99 | 279,59 | ^{75}Se | $^{74}\text{Se} (n,\gamma) ^{75}\text{Se}$ | Se | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabel 3. Data pengukuran intensitas berbagai konsentrasi Se dalam standar

| No | Konsentrasi Se (μg) | Intensitas gamma ^{75}Se rata-rata (cps)* |
|----|----------------------------------|--|
| 1 | 10 | 0,8527 |
| 2 | 25 | 3,1959 |
| 3 | 50 | 7,5266 |
| 4 | 75 | 11,6751 |
| 5 | 100 | 15,8626 |

Keterangan: cps : *count per seconds*, *: pengukuran pada energi- γ 264 keV



Gambar 3. Kurva kalibrasi standar dengan berbagai konsentrasi Se.

Tabel 4. Data pencahangan intensitas dan perhitungan konsentrasi Se dalam sampel

| Sampel | Bobot sampel (g) | Intensitas- $\gamma^{75}\text{Se}$ (cps)* | Konsentrasi Se (μg) | Konsentrasi Se ($\mu\text{g}/\text{tablet}$) | Konsentrasi rata-rata $\pm \sigma$ (μg) |
|--------|------------------|---|----------------------------------|--|--|
| A1 | 0,3425 | 1,54 | 14,50 | 58,77 | 58,33 \pm 0,49 |
| A2 | 0,3425 | 1,50 | 14,25 | 57,80 | |
| A3 | 0,3427 | 1,53 | 14,41 | 58,42 | |
| B1 | 0,1689 | 1,45 | 13,96 | 53,16 | 52,89 \pm 0,32 |
| B2 | 0,1660 | 1,38 | 13,56 | 52,55 | |
| B3 | 0,1661 | 1,40 | 13,68 | 52,98 | |

Keterangan; cps = count per seconds, Bobot tablet A= 1,38902 g dan tablet B= 0,64345 g.

Tabel 5. Konsentrasi mineral Se dalam sampel dibandingkan dengan konsentrasi etiket

| Sampel | Konsentrasi Se ($\mu\text{g}/\text{tablet}$) | Konsentrasi Se di etiket ($\mu\text{g}/\text{tablet}$)* | Perolehan kembali (%) | Rerata $\pm \sigma$ |
|--------|--|---|-----------------------|---------------------|
| A1 | 58,77 | 50 | 117,55 | 116,66 \pm 0,98 % |
| A2 | 57,80 | 50 | 115,61 | |
| A3 | 58,42 | 50 | 116,83 | |
| B1 | 53,16 | 50 | 106,32 | 105,79 \pm 0,63 % |
| B2 | 52,55 | 50 | 105,10 | |
| B3 | 52,98 | 50 | 105,96 | |

Keterangan: Bobot tablet A= 1,38902 g, B= 0,64345 g.

Tabel 6. Hasil uji perolehan kembali terhadap standar Se

| Konsentrasi Se (μg) | Bobot Sampel (g) | Penambahan Standar Se (μg) | Intensitas (cps) | Perolehan Kembali | | Rerata $\pm \sigma$ |
|----------------------------------|------------------|---|------------------|-------------------|--------|---------------------|
| | | | | μg | % | |
| 0 | 0,1661 | 0 (blanko) | 1,7400 | 0 | 0 | - |
| 10 | 0,1660 | 10,30 | 2,6183 | 10,54 | 102,34 | 102,29 \pm 1,92 % |
| | 0,1662 | 10,70 | 2,7200 | 11,15 | 104,19 | |
| | 0,1665 | 9,90 | 2,5166 | 9,93 | 100,34 | |
| 20 | 0,1666 | 21,10 | 4,5000 | 21,78 | 103,20 | 101,81 \pm 1,58 % |
| | 0,1667 | 20,10 | 4,2227 | 20,12 | 100,10 | |
| | 0,1669 | 20,20 | 4,3081 | 20,63 | 102,12 | |
| 40 | 0,1665 | 39,90 | 7,7134 | 40,96 | 102,65 | 102,06 \pm 1,59 % |
| | 0,1669 | 41,20 | 7,7714 | 41,31 | 100,26 | |
| | 0,1665 | 41,90 | 8,1000 | 43,27 | 103,27 | |

Uji perolehan kembali terhadap sampel dengan penambahan standar Se dengan berbagai konsentrasi (10, 20 dan 40 μg) terlihat pada Tabel 6.

Hasil uji terhadap standar Se konsentrasi 10 - 40 μg menunjukkan bahwa nilai perolehan kembali 101,81-102,29 %. Uji t terhadap nilai perolehan

kembali tersebut diperoleh nilai t-hitung 1,98; 2,07; dan 2,24, dan nilai tersebut masih lebih kecil dari t-tabel (2,920), sehingga metode analisis kuantitatif secara Analisis Aktivasi Neutron dapat digunakan untuk penetapan konsentrasi Se dalam suplemen kesehatan bentuk tablet.

SIMPULAN

Metode AAN dapat digunakan untuk menetapkan konsentrasi selenium (Se) dalam sediaan farmasi tablet suplemen kesehatan dengan ketepatan berkisar 101,81 - 102,29% dan ketelitian berkisar 99,02 - 99,37%. Hasil uji selenium terhadap konsentrasi yang tertera pada etiketnya menunjukkan 105,79 - 116,66%, dan nilai ini telah memenuhi persyaratan USP 28, yaitu 90 - 125%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tim Vitahealth. *Seluk beluk food supplement*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2004. hal.11- 130.
2. Mohamad K. 2005. Obat palsu. diambil dari <http://www.kompas.com/kompas-cetak/0509/24/opini/2073152.htm>. diakses 29 Januari, 2005.
3. Lebih dekat dengan antioksidan. diambil dari <http://www.kompas.com>. diakses 14 Maret, 2005.
4. United States Pharmacopeia Convention. *The United States pharmacopeia 28-The National Formulary 23*. Rockville: United States Pharmacopeia Convention Inc; 2005. hal.21.
5. Badan Pengawas Obat dan Makanan. *Petunjuk operasional penerapan cara pembuatan obat yang baik*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2001. hal. 19- 423.
6. O'Neil M. *The merck index*. Thirteenth Edition. USA: Merck & CO Inc; 2001. hal.1512.
7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan; 1995. hal.1195.
8. Pinta M. *Modern methods for trace element analysis*. Michigan: Ann Arbor Scienc; 1978. hal.7, 387.
9. International Atomic Energy Agency (IAEA). *Practical aspects of operating a neutron activation analysis laboratory*. Viena: IAEA; 1990. p.7,206.
10. United States Pharmacopeia Convention. *The United States pharmacopeia 28-the national formulary 23*. Rockville: United States Pharmacopeia Convention Inc; 2005.p.2120.