

Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih yang Diberikan Deksametason dan Vitamin E

(WHITE RAT LIVER HISTOPATHOLOGY PICTURE PROVIDED DEXAMETHASONE AND VITAMIN E)

Aulia Insani¹, Samsuri², I Ketut Berata³

¹Mahasiswa Pendidikan Profesi Dokter Hewan,

²Laboratorium Farmakologi Veteriner,

³Laboratorium Patologi Veteriner,

Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana

Jln Sudirman Denpasar Bali Telp.0361-223791, Faks (0361)223791

Email : insani.aulia22@gmail.com

ABSTRAK

Deksametason merupakan glukokortikosteroid yang banyak digunakan di masyarakat, penggunaan jangka waktu lama dan dosis besar dapat mengganggu fungsi dan struktur hati. Untuk mengurangi efek samping pemberian deksametason, maka diberikan vitamin E. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa vitamin E dapat memperbaiki organ hati akibat efek samping deksametason, yang diperiksa secara histopatologi. Penelitian menggunakan 25 ekor tikus putih jantan, dibagi dalam lima kelompok perlakuan, yaitu kontrol(-), tidak diberi deksametason dan vitamin E; kontrol (+) diberikan deksametason dosis 0,13 mg/kg, P1 diberikan deksametason 0,13 mg/kg dan vitamin E dosis 100 mg/kg, P2 deksametason dosis 0,13 mg/kg dan vitamin E dosis 150 mg/kg, P3 deksametason 0,13 mg/kg dan vitamin E dosis 200 mg/kg. Setelah 14 hari, semua tikus dikorbankan nyawanya (nekropsi), selanjutnya diambil organ hatinya untuk pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan hematoksilin eosin (HE). Variabel yang diperiksa didasarkan pada perubahan normal (skor1) perdarahan (skor 2), degenerasi (skor 3) dan nekrosis (skor 4). Dari hasil pengamatan histologi dari semua subyek perlakuan. Kontrol negatif (-) tergolong dalam kategori skor 1, kontrol positif (+) ini tergolong dalam skor 4, kelompok tikus putih P1 4 subyek skor 2 dan 1 subyek skor 3, kelompok P2 4 subyek skor 3 dan 1 subyek skor 4, dan kelompok P3 4 subyek skor 3 dan 1 subyek skor 4. Hasil penelitian menunjukkan nilai rerata skor perbaikan hati yang signifikan pada semua perlakuan, namun pada kelompok perlakuan P1 hasil rerata skoring yang paling mendekati kontrol (-). Kesimpulan penelitian ini adalah vitamin E dosis 100 mg/kg terbukti terbaik mengurangi efek samping deksametason.

Kata Kunci : Deksametason, hati, antioksidan, vitamin E.

ABSTRACT

Dexamethasone is a glucocorticosteroid which is widely used in the community, long-term use and large doses can impair liver function and structure. To reduce the side effects of dexamethasone, then given vitamin E. This study aims to prove that vitamin E could improve the liver due to side effects of dexamethasone, were examined by histopathology. The study used 25 male rats were divided into five treatment groups, ie control (-), not given dexamethasone and vitamin E; control (+) given dexamethasone dose of 0.13 mg / kg, P1 is given dexamethasone 0.13 mg / kg and vitamin E doses of 100 mg / kg, P2 dexamethasone dose of 0.13 mg / kg and vitamin E doses of 150 mg / kg, P3 dexamethasone 0.13 mg / kg and vitamin E doses of 200 mg / kg. After 14 days, all rats were sacrificed his life (necropsy), then taken her for making preparations organ histopathology with hematoxylin eosin staining (HE). Variables examined based on normal changes (skor1) bleeding (score 2), degeneration (score 3) and necrosis (score 4). From the results of histological observation of all subjects treated. Negative control (-) classified in category score of 1, the positive control (+) is classified in a score of 4, a group of white mice P1 4 subject scores 2 and 1 subjects a score of 3, the

group P2 4 subjects a score of 3, and 1 subjects a score of 4, and the group P3 4 subjects a score of 3, and 1 subjects a score of 4. The results showed a mean value of significant liver improvement scores in all treatments, but the treatment group P1 results closest to scoring average control (-). It is concluded that vitamin E doses of 100 mg / kg proved to best reduce the side effects of dexamethasone.

Keywords : dexamethasone, liver, antioxidant, vitamin

PENDAHULUAN

Deksametason mulai dikenal pada tahun 1950 dengan rumus molekul $C_{22}H_{29}FO_5$ (Iskandarsyah., *et al.*). Deksametason termasuk salah satu obat yang digunakan secara luas dalam dunia kesehatan. Meskipun efek samping deksametason sangat besar, masih banyak masyarakat yang memakai deksametason. Hal itu disebabkan karena harga deksametason masih relatif murah dan mudah didapat (Samsuri *et al.*, 2011). Deksametason adalah obat golongan kortikosteroid sintetik yang kerjanya kurang lebih dari 36-72 jam (Olefsky , 1975), serta deksametason mempunyai potensi anti inflamasi yang sangat kuat. Telah terdapat pula sintesa baru dari preparat ini sehingga kortikosteroid tidak lagi dianggap obat baru (Indranarum *et all.*, 2003). Kortikosteroid di dunia kedokteran mulai dikenal sekitar tahun 1950, dan berkembang pesat hingga saat ini (Sativani, 2010) . Umumnya di dalam klinik kortikosteroid dibedakan menjadi dua golongan besar yaitu glukokortikosteroid dan mineralokortikoid. Salah satu obat kortikosteroid golongan glukokortikosteroid adalah deksametason. Karena harganya yang murah dan mudah didapat mengakibatkan deksametason masih menjadi obat andalan untuk terapi inflamasi (Samsuri *et al.*, 2011). Deksametason yang merupakan salah satu obat golongan kortikosteroid sintetik yang banyak digunakan masyarakat, tetapi dalam penggunaan dalam jangka waktu yang lama bisa mengakibatkan peningkatan kadar insulin serum dan penurunan kadar glukosa serum secara signifikan (Samsuri *et al.*, 2011). Selain itu, penggunaan deksametason yang berlebihan juga dapat menjadi faktor *chronic inflammatory kidney disease* yang terjadi pada noenatus (Mulder *et all.*, 2005). Deksametason akan mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein, lemak, dan mempengaruhi juga sistem kardiovaskular otot polos, sistem saraf dan organ lain, termasuk hati (Sativani, 2010). Pada hati deksametason dapat menyebabkan peningkatan stimulasi glukogenesis (Santi, 2013). Sehingga deksametason dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia (Indrianita, 2013).

Hati merupakan salah satu organ berperan sebagai pusat metabolisme bagi tubuh. Hepatosit merupakan sel utama yang bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Fungsi hati selain melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat

berbahaya dari luar maupun dari dalam, juga merupakan tempat dimana obat dan bahan toksik lainnya dimetabolisme (Sativani, 2010). Peran metabolisme dengan melalui beberapa sifat enzim yang terlibat dalam transformasi biokimia, selain metabolisme juga berperan dalam lintas aliran darah dari ke seluruh tubuh melalui sistem portal hati. Obat dan bahan kimia lainnya dapat berdampak pada perubahan fungsional dan struktur anatomi hati. Kerusakan hati yang diakibatkan oleh penggunaan obat, dapat dikurangi dengan pemberian antioksidan. Salah satu antioksidan yang dapat digunakan adalah vitamin E. Sebagai antioksidan, vitamin E dapat melindungi lemak agar tidak teroksidasi (Yulfiperius *et all.*, 2003). Vitamin E merupakan vitamin larut lemak (Brigelius-Flohe, 1999). Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa pemberian vitamin E dapat memperbaiki organ hati akibat efek samping deksametason pada tikus putih.

METODE PENELITIAN

Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*), dengan jumlah 25 ekor. Jumlah yang digunakan dihitung menggunakan rumus Federer. Peralatan yang digunakan meliputi : kandang hewan percobaan, tempat minum, spuit 1 ml, glove, tissue procesor, sonde, alas kandang, tempat pakan, tabung reaksi, rak tabung, Bekker Glass, pipet ukur, cawan petri, timbangan digital, gelas obyek, miskroskop, staining jar, pewarnaan Hematoksilin-Eosin. Bahan-bahan yang digunakan adalah: pakan tikus, air, vitamin E, dan deksametason. Vitamin E yang digunakan adalah merek dagang Natur-E. Sedangkan untuk deksametasonnya menggunakan merek dagang deksametason Harsen.

Pada penelitian ini dosis Vitamin E menggunakan dosis bertingkat yaitu 100 mg/kg, 150 mg/kg, dan 200 mg/kg per oral, sedangkan untuk dosis deksametason menggunakan dosis 0,13 mg/kg melalui subkutan. Setelah diberikan perlakuan selama 2 minggu, tikus dinekropsi dan organ hati diambil untuk selanjutnya dilakukan pembuatan preparat dengan metode pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Sampel organ hati tersebut diambil dan dipotong 1x1x1 cm, kemudian direndam dalam larutan neutral buffer formalin (NBF). Sampel organ selanjutnya diperkecil lagi dengan irisan tipis untuk disimpan dalam tissue cassate dan dilakukan fiksasi dalam larutan NBF. Setelah difiksasi, dilakukan proses dehidrasi dan clearing dengan satu sesi larutan yang terdiri dari : alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol absolut, toluene, dan parafin, secara bertahap dalam waktu satu hari. Sampel organ di blocking dengan embedding sel yang dituangi parafin cair kemudian didinginkan. Blok yang sudah dingin disectioning menggunakan microtome dengan ketebalan

± 4-5 mikron. Proses terakhir adalah pewarnaan dengan metode Harris Hematoxylin-Eosin dan mounting media. Preparat histopatologi diamati di bawah mikroskop dan dicatat perubahan mikroskopis yang ditemukan.

Setelah dilakukannya pembuatan sediaan histologi sampel. Setiap tikus dibuat satu preparat hati dan tiap preparat diamati pada lima lapangan pandang mikroskopis yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan pembesaran 100x dan 400x. Pada setiap preparat dihitung nilai rerata kerusakan hati sesuai kategori. Dengan skor nilai modifikasi Manja Roenigk (Sativani, 2010) sebagai berikut :

- 1 = Normal, tidak ada perubahan patologis
- 2 = Perdarahan (hemoragi) / Degenerasi parenkimatososa
- 3 = Degenerasi melemak / Degenerasi hidropik
- 4 = Nekrosis.

Analisis Data

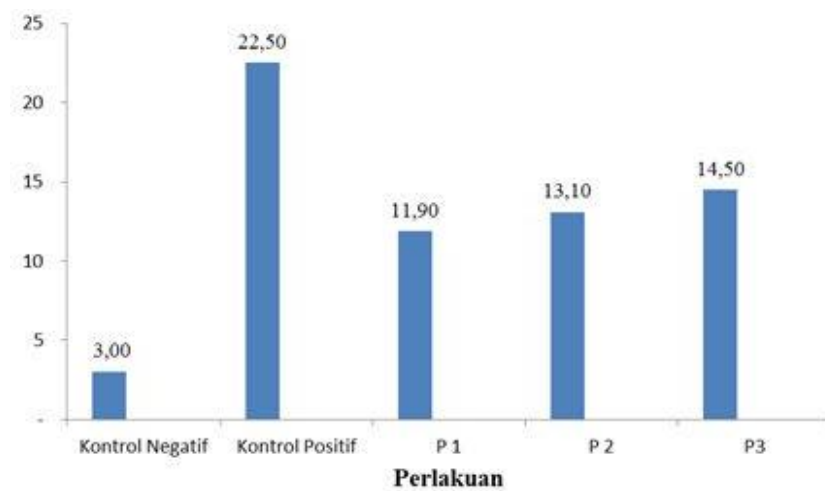
Setelah data ditabulasi, kemudian diuji statistik non parametrik Kurskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Menn Withney jika ada perbedaan nyata. Semua analisis menggunakan program SPSS 17.0..

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan histologi pada kelompok kontrol negatif (-) menunjukkan hasil histologi hati yang normal. Dari hasil pengamatan histologi dari semua subyek perlakuan kontrol negatif (-) tergolong dalam kategori skor 1 yakni normal. Pada kelompok kontrol positif (+) ditemukan kerusakan yang sangat parah yaitu degenerasi melemak yang sangat parah dan adanya nekrosis. Sedangkan pada kelompok P1 (Deksametason 0,13 mg/kg dan Vitamin E 100 mg/kg) mengalami perbaikan yang sangat signifikan. Pada kelompok perlakuan ini secara pengamatan histologi memiliki gambaran histologi terbaik dan terbukti menunjukkan perbaikan yang sangat besar. Karena pada preparat hati di kelompok P1 ini perubahan degenerasi melemak mengalami perbaikan yang sangat baik sehingga degenerasi melemaknya terlihat sedikit dan nekrosis sudah tidak ada lagi. Namun pada kelompok P2 ditemukan adanya perdarahan pada bagian hepatosit. Sehingga dilihat hasil dari pengamatan kelompok P2 ada 4 subyek tergolong dalam skor 2 yaitu adanya kongesti dan degenerasi

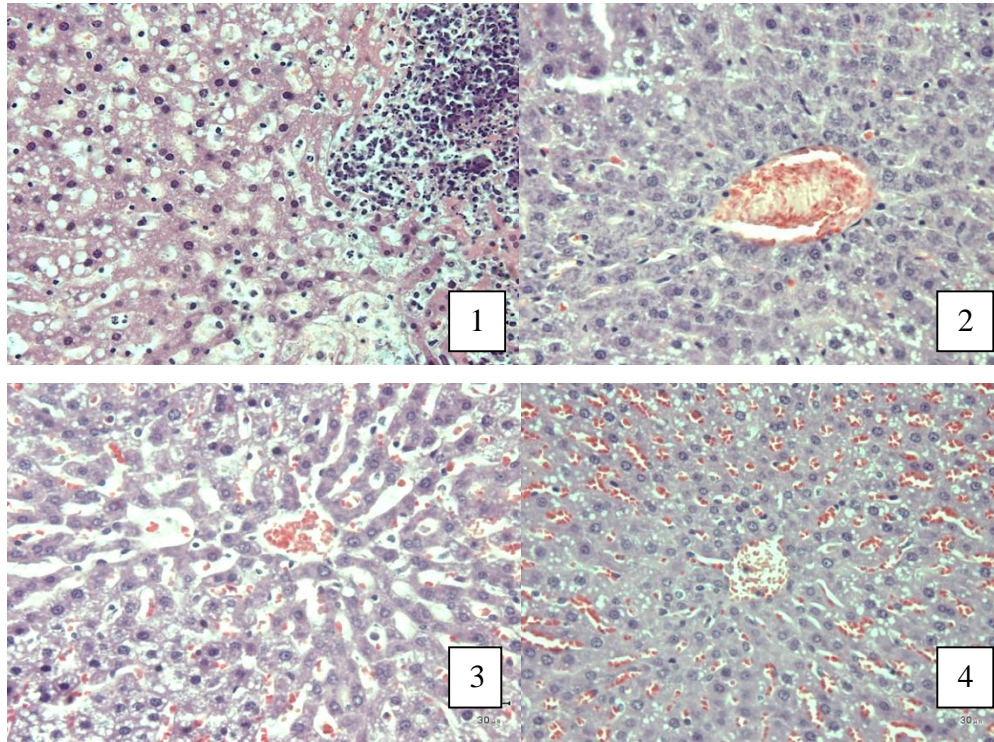
parenkriatosa dan ada 1 subyek tergolong dalam skor 3 yaitu adanya degenerasi melemak / degenerasi hidropik. Pada kelompok P2 (Deksametason 0,13 mg/kg dan Vitamin E 150 mg/kg) menunjukkan hasil masih ditemukannya degenerasi melemak dan adanya pendarahan yang lebih hebat dibanding dengan preparat P1. Dilihat dari hasil pengamatan kelompok P2 semua subyek tergolong dalam skor 3 yaitu terlihat adanya degenerasi melemak / degenerasi hidropik. Pada kelompok P3 didapatkan hasil yang kurang baik yaitu mengalami perdarahan yang hebat, lebih hebat dibanding perdarahan pada hasil preparat histologi P2. Pada hasil P3 masih menunjukkan adanya degenerasi melemak yang lebih parah, dimana pada P3 sebanyak 4 subyek tergolong pada skor 3, dan 1 subyek masuk skor 4 karena pada 1 subyek kelompok P3 menunjukkan adanya nekrosis.

Berdasarkan uji Kurskal-Wallis, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$) diantara 5 perlakuan diatas. Pada uji Mann-Withney menunjukkan perbedaan nyata antara perlakuan kontrol positif dan P1 atau perlakuan yang diberi vitamin E 100 mg/kg per oral. Perbandingan hasil antara kelompok perlakuan dapat dilihat Gambar 1..



Gambar 1 Grafik mean skoring setiap perlakuan.

Pada Gambar 1. Tampak bahwa perlakuan P1 yakni tikus yang diberi injeksi deksametason secara subkutan dengan dosis 0,13 mg/kg dan vitamin E per oral dengan dosis 100 mg/kg menunjukkan gambaran histologi yang mendekati normal. Perubahan histology dari kelompok perlakuan P1 dilihat Gambar 2.



Gambar2. Histopatologi hasil pemberian deksamethason dan vitamin E. (1) hati tikus putih yang diberi deksametason dosis 0,13 mg/kg selama 2 minggu, terlihat adanya nekrosis dan degenerasi melemak (HE, 400x). (2) hati tikus putih yang diberi deksametason 0,13 mg/kg dan vitamin E 100 mg/kg selama 2 minggu, terlihat adanya kongesti, degenerasi parenkimatosa, dan degenerasi melemak (HE, 400x). (3) hati tikus putih yang diberi deksametason 0,13 mg/kg dan vitamin E 150 mg/kg selama 2 minggu, terlihat adanya degenerasi melemak, degenerasi hidropik dan kongesti (HE, 400x). (4) hati tikus putih yang diberi deksametason 0,13 mg/kg dan vitamin E 200 mg/kg selama 2 minggu, terlihat adanya degenerasi melemak, degenerasi parenkimatosa, kongesti dan hemoragi yang lebih hebat (HE, 400x).

Hasil Penelitian ini menunjukkan bahwa pada pemberian vitamin E terhadap efek samping deksametason pada hati tikus putih mengalami perbaikan. Dilihat dari hasil

perlakuan kontrol positif yang diberikan injeksi deksametason secara subkutan dengan dosis 0,13 mg/kg menunjukkan kerusakan yang sangat parah ditandai adanya degenerasi meleak dan nekrosis. Perubahan gambaran hati tersebut disebabkan karena peningkatan kadar glukosa darah sehingga merangsang pelepasan insulin dan menghambat masuknya glukosa ke sel otot. Selain itu juga dapat merangsang lipase yang sensitif dan menyebabkan lipolisis sehingga hasil akhirnya adalah peningkatan deposit lemak, lipogenesis, peningkatan pelepasan asam lemak dan gliserol dalam darah. Peningkatan asam lemak yang dimobilisasi dari jaringan adiposa dapat dipicu oleh glukokortikoid. Peningkatan produksi glukosa dalam hepar diikuti terjadinya katabolisme protein (olefsky, 1975) Lipogenesis yang berlebihan menyebabkan sintesis apoprotein terhambat, sehingga terjadi disagregasi ribosom dan penurunan sintesis protein yang berakibat pada kegagalan produksi ATP. Tanpa ATP, sel tidak mampu melaksanakan fungsinya dengan baik sehingga bisa mengakibatkan kegagalan memompa membran sel. Selain itu juga dapat menyebabkan Na^+ dan air intraseluler bertambah dan kadar K^+ berkurang. Hal tersebut bisa menyebabkan denaturasi sel dan penurunan pH intrasel, sehingga dapat menyebabkan kromatin terlipat, menggumpal, hingga kematian sel (Sativani, 2010).

Perubahan yang terlihat pada histologi hati tikus putih yang diberikan vitamin E mengalami perbaikan yang sangat signifikan, meskipun masih terlihat adanya degenerasi meleak, kongesti, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan hemoragi. Tetapi hasil gambaran histologi hati tikus putih yang diberikan suplementasi vitamin E tidak ada yang nekrosis seperti yang terlihat pada gambaran histologi kontrol (+). Nekrosis bisa terjadi disebabkan oleh beberapa hal diantaranya adalah suplai darah kurang, toksin, tidak ada invasi syaraf, suhu, sinar radioaktif, dan trauma mekanik (Berata *et al.*, 2011).

Degenerasi parenkimatososa terjadi akibat kegagalan oksidasi yang menyebabkan tertimbunnya air di dalam sel, akibat transportasi protein yang telah diproduksi ribosom terganggu. Hal tersebut menyebabkan pembengkakan sel dan pengaruh sitoplasma dengan munculnya granul-granul dalam sitoplasma akibat endapan protein. Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi yang sangat ringan dan reversibel (Mitchell *et al.*, 2008). Degenerasi hidropik pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkimatososa, degenerasinya juga bersifat reversibel. Namun, derajat degenerasi hidropik lebih berat dibandingkan dengan derajat kerusakan degenerasi parenkimatososa. Pada degenerasi hidropik terlihat adanya vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. Hal ini disebabkan oleh gangguan transportasi aktif yang menyebabkan sel tidak

mampu memompa ion Na⁺ sehingga konsentrasi Na⁺ keluar dan menyebabkan perubahan morfologis yaitu sel menjadi bengkak.

Pemberian vitamin E secara per oral selama 2 minggu terhadap tikus putih yang sudah diberi deksametason sudah terbukti mengalami perbaikan yang sangat signifikan pada semua perlakuan, yaitu P1 dengan dosis vitamin E 100 mg/kg, P2 dengan dosis vitamin E 150 mg/kg, dan P3 dengan dosis vitamin E 200 mg/kg. Perbaikan yang terjadi dari kerusakan nekrosis menjadi kerusakan degenerasi parenkimatososa dan perdarahan, terjadi degenerasi melemap dan degenerasi hidropik. Perbaikan gambaran histologi tersebut disebabkan karena peran vitamin E itu adalah sebagai antioksidan dan dapat melindungi kerusakan membran biologis akibat radikal bebas. Vitamin E melindungi asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid. Vitamin E juga melindungi membran sel darah merah yang kaya dengan asam lemak tak jenuh ganda dari kerusakan akibat oksidasi, selain itu vitamin juga melindungi lipoprotein dalam sirkulasi LDL teroksidasi.

Pada penelitian ini didapatkan hasil suplementasi vitamin E per oral terhadap tikus putih yang sudah diberi deksametason intramuskular mengalami perbaikan yang sangat signifikan, khususnya pada dosis vitamin 100 mg/kg. Perbaikan terlihat sangat baik, meskipun adanya kongesti dan degenerasi melemap masih terlihat, namun perbaikan degenerasi melemap sudah sangat besar dan mendekati normal. Pada dosis vitamin E 150 mg/kg dan 200 mg/kg sudah terlihat mengalami perbaikan khususnya pada degenerasi melemap, namun pada hasil gambar preparat dosis tersebut mengalami perdarahan yang sangat hebat. Hal ini bisa terjadi karena sifat vitamin E larut lemak sehingga dapat disimpan dalam tubuh dengan jangka waktu yang lama dan ada kemungkinan terjadi toksisitas. Seperti pada penelitian Mokoginta *et all* (2002) yang menyatakan bahwa vitamin E yang diberikan pada spesies lain yaitu indukan ikan lele secara berlebihan mengakibatkan toksik, sehingga kemungkinan besar terhadap spesies lain termasuk tikus putih juga bisa terjadi sifat toksik karena pemberian dosis vitamin E secara berlebihan.

SIMPULAN

Pemberian suplementasi vitamin E dosis oral 100 mg/kg pada tikus putih dapat mengurangi efek samping deksametason yaitu mengurangi nekrosis, degenerasi melemap dan degenerasi hidropik. Dosis vitamin E 150 dan 200 mg/kg terlihat mengurangi degenerasi melemap, namun terjadi penurunan peran vitamin E sehingga pada hasil preparat terlihat adanya kongesti dan hemoragi.

SARAN

Perlu Penelitian yang lebih detail tentang mekanisme toksisitas vitamin E terhadap hati seperti pada penelitian ini yaitu pada dosis 150 dan 200 mg/kg. Para dokter dan dokter hewan untuk memberikan vitamin E bagi pasien yang sedang menjalani terapi obat deksametason

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Balai Besar Veteriner Denpasar, dan Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Patologi FKH Unud, yang telah memberikan fasilitas dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Berata IK, Winaya IBO, Adi AAAM, Adnyana IBW. 2011. *Patologi Veteriner Umum*. Denpasar : Swasta Nulus.
- Brigelius FR. 1999. Vitamin E: Function and metabolism. *FASEB Journal*. Germany.
- Indranarum T, Marowardoyo S. Kadar plasma kortisol pada beberapa macam manifestasi efek samping kortikosteroid pada kulit. *Jurnal Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin* 2003. Vol. 15.
- Indrianita A. 2013. Efek Kombinasi Jus Buah Jambu Biji (*Psidium guajava Linn*) dan Perasan Daun Murbei (*Morus Indica Auct. Non L.*) Terhadap Gangguan Toleransi Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Akibat Efek Samping Deksametason. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. Vol.2 No.1.
- Iskandarsyah FA, Sudjaswadi R. 2003. Peningkatan Kelarutan Deksametason Melalui Pembentukan Dispersi Padat Dengan Hidroksipropil Metilselulosa. *Jurnal Varmasi Indonesia*.
- Mokoginta, Syahrizal, Zairin, Jr M. 2002. Pengaruh Kadar Vitamin E (Tochoperol) Pakan Terhadap Kadar lemak, Asam Lemak Esensial Dan Derajat Tetas Telur Ikan, *Clarias batrachus Linn*. *Jurnal Akuakultur Indonesia*.
- Muleder J, Charavarty S, Haddad M, Baum M, Quigely R. Glucocorticoids increase osmotic water permeability of neonatal rabbit renal brush border membrane vesicles. *American Journal Of Physiologi*. (57) : 1417-1421.

- Olefsky JM. 1975. Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes. *J Clin Invest.*
- Santi DA. 2013. Efek Jus Buah Jambu Biji (*Psidium guajava Linn*) Terhadap Gangguan Toleransi Glukosa Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Akibat Efek Samping Deksametason. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya.* Vol 2 No 1.
- Sativani I. 2010. *Pengaruh Pemberian Deksametason Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Kerusakan Sel Hepar Tikus Wistar.* Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro.
- Samsuri, Rahardjo, Sudjarwo. 2011 . *The influences of Dexamethasone sodium phosphate to Insulin and Glucose level in young male rats body (Rattus norvegicus).* Asosiasi Farmakologi dan Farmasi Veteriner Indonesia.
- Yulfiperius, Mokoginta I, Jusadi D. 2003. Pengaruh Kadar Vitamin E Dalam Pakan Terhadap Kualitas Telur Ikan Patin (*Pangasius hypophthalmus*). *Jurnal Iktiologi Indonesia.* Vol 3, No 1.