

## EFEK ANTIINFLAMASI KOMBINASI ASTAXANTHIN DENGAN VITAMIN E TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT (Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenan)

Salsabila Tria Ramadhani<sup>1</sup>, Sampurna<sup>2</sup>

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang<sup>1</sup>

Bagian Patologi Klinik Universitas Islam Sultan Agung Semarang<sup>2</sup>

Email: [salsabilatria62@gmail.com](mailto:salsabilatria62@gmail.com)

| Informasi                                                                          | Abstract                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Volume : 2<br>Nomor : 12<br>Bulan : Desember<br>Tahun : 2025<br>E-ISSN : 3062-9624 | <p><i>Background: Inflammation is a defense reaction involving cells, mediators, and blood vessels, including platelets, to eliminate causes of cell damage. Carrageenan is a cause of cell damage that induces platelets through the NF-<math>\kappa</math>B pathway by TLR-4 signaling. The combination of astaxanthin and vitamin E has anti-inflammatory effects characterized by a decrease in platelet count by suppressing NF-<math>\kappa</math>B, COX-2, and ROS activity. Objective: This study aims to determine the effect of the combination of astaxanthin and vitamin E on platelet counts in male Wistar rats induced by carrageenan. Method: This study was experimental with a post-test only control group design. A total of 30 rats were adapted for 7 days with the same feed and drink, then the rats were divided into a normal group (n=10), a sick group (n=10), and a treatment group (n=10). The treatment group was given a combination of 0.72 mg/kgBW astaxanthin and 24.1 mg/kgBW vitamin E. One hour later, the sick and treatment groups were given a 0.1 mL injection of 1% carrageenan and waited for 24 hours, while the normal group was only given standard feed. The platelet count was measured using a hematology analyzer. The data were analyzed using the Shapiro Wilk test, Levene Statistic, Kruskal Wallis, and followed by the Mann Whitney Post Hoc test. Result: The mean platelet count was <math>144.86 \times 10^3/\mu\text{L}</math> in the normal group, <math>316.79 \times 10^3/\mu\text{L}</math> in the sick group, and <math>214.07 \times 10^3/\mu\text{L}</math> in the treatment group. The results of the normality test KP (<math>p&lt;0.05</math>), KN and KS (<math>p&gt;0.05</math>), homogeneity (<math>p&lt;0.05</math>), Kruskal Wallis (<math>p&lt;0.05</math>) were significantly different, and the Post Hoc Mann Whintney (<math>p&lt;0.05</math>) showed significant differences between all groups. Conclusion: Data analysis revealed an anti-inflammatory effect of the combination of astaxanthin and vitamin E in carrageenan-induced rats.</i></p> <p><b>Keyword:</b> Astaxanthin, Inflammation, Carrageenan, Platelets, Vitamin E</p> |

### Abstrak

*Latar Belakang: Inflamasi adalah reaksi pertahanan yang melibatkan sel, mediator, dan pembuluh darah termasuk trombosit untuk mengeliminasi penyebab jejas sel. Karagenan 1% merupakan penyebab jejas sel yang menginduksi trombosit melalui jalur NF- $\kappa$ B oleh persinyalan TLR-4. Kombinasi astaxanthin dengan vitamin E memiliki efek antiinflamasi yang ditandai dengan penurunan jumlah trombosit dengan menekan aktivitas NF $\kappa$ B, COX-2, dan ROS. Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi astaxanthin dengan vitamin E terhadap jumlah trombosit tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenan. Metode: Jenis penelitian ini eksperimental dengan*

desain penelitian *post-test only control group design*. Sejumlah 30 ekor tikus diadaptasi selama 7 hari dengan pakan dan minum yang sama, selanjutnya tikus dibagi dalam kelompok normal ( $n=10$ ), kelompok sakit ( $n=10$ ), dan kelompok perlakuan ( $n=10$ ). Kelompok perlakuan diberi kombinasi *astaxanthin* 0,72 mg/kgBB dengan vitamin E 24,1 mg/kgBB. Satu jam berikutnya, kelompok sakit dan perlakuan diberikan injeksi *karagenan* 1% 0,1 mL dan ditunggu hingga 24 jam, sedangkan kelompok normal hanya diberi pakan standar. Jumlah trombosit diukur menggunakan *haematology analyser*. Data dianalisis menggunakan uji *Shapiro Wilk*, *Levene Statistic*, *Kruskal Wallis*, dan dilanjutkan dengan uji *Pos Hoc Mann Whitney*. Hasil: Rerata jumlah trombosit Kelompok Normal ( $144,86 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ), Kelompok Sakit ( $316,79 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ), dan Kelompok Perlakuan ( $214,07 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ). Hasil uji normalitas KP ( $p<0,05$ ), KN dan KS ( $p>0,05$ ), homogenitas ( $p<0,05$ ), *Kruskal Wallis* ( $p<0,05$ ) berbeda signifikan, *Post Hoc Mann Whitney* ( $p<0,05$ ) menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar semua kelompok. Kesimpulan: Analisis data didapatkan terdapat efek antiinflamasi kombinasi *astaxanthin* dengan vitamin E pada tikus yang diinduksi *karagenan*.

**Kata Kunci:** *Astaxanthin, Inflamasi, Karagenan, Trombosit, Vitamin E*

---

## A. PENDAHULUAN

Inflamasi adalah reaksi pertahanan yang melibatkan sel, mediator, dan pembuluh darah termasuk trombosit untuk mengeliminasi penyebab jejas sel, seperti benda asing (Kumar et al., 2023). Salah satu contoh benda asing adalah polisakarida tersulfat yaitu *Kappa-carragenan* yang mengaktivasi jalur NF- $\kappa$ B oleh persinyalan TLR-4 dan merusak sel endotel vaskular. Kerusakan sel endotel vaskular akan mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase dan akan dimetabolisme oleh enzim COX menghasilkan TXA<sub>2</sub> dan oleh enzim LOX menghasilkan ROS (Hannoodee & Nasuruddin, 2024; Liu et al., 2023; Lopes et al., 2020; Tao et al., 2024). Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) akan menginduksi aktivasi trombosit yang akan meningkatkan jumlah trombosit (Kojok et al., 2019; Kumar et al., 2023).

Trombosit meningkat pada tahap resolusi (perbaikan jaringan) saat inflamasi akut ataupun kronis (Kumar et al., 2023). Inflamasi banyak mendasari berbagai penyakit, misalnya asma, diabetes melitus, penyakit jantung, dan lainnya. Penyakit Jantung merupakan penyakit yang tercatat sebagai alasan utama kematian di Indonesia dengan prevalensi sebesar 0,5% pada tahun 2013 dan meningkat menjadi 1,5% pada tahun 2018 (Kemenkes, 2018). Hasil penelitian Ariastuti et al., (2024) menyatakan bahwa terdapat perkiraan kematian pasien penyakit jantung koroner sebanyak 23,3 juta pada tahun 2030 (Ariastuti et al., 2024). Pada penyakit jantung, trombosit sangat berpengaruh dalam kejadian tromboinflamasi, seperti arterosklerosis yang bisa berkembang menjadi arterotrombosis pada pasien Sindrom Koroner Akut (SKA) (Kojok et al., 2019). Oleh sebab itu, pemanfaatan agen antiinflamasi alami penting sebagai strategi pencegahan inflamasi.

*Astaxanthin* merupakan antioksidan dan antiinflamasi dari ekstrak alga, memiliki struktur kimia yang dapat menyumbangkan elektron ataupun mengikat radikal bebas untuk

membersihkan ROS dan kerusakan oksidatif (Pereira et al., 2020). Penelitian terdahulu oleh Deng *et al.*, (2017) dalam Laja, (2021), menyatakan bahwa astaxanthin 30mg/KgBB dapat mengatur keseimbangan antar ROS dan TXA2, menurunkan pembekuan darah melalui mekanisme penghasilan antioksidan, proteksi sel endotel, dan penekanan aktivasi jalur NF- $\kappa$ B (Laja, 2021). Sedangkan vitamin E yang mengandung antioksidan dan antiinflamasi kuat dengan sifat larut dalam lemak, akan mengubah radikal peroksil menjadi hidroperoksil lipid pada membran yang akan mencegah kerusakan sel (Putri et al., 2024). Vitamin E dengan dosis 40 mg/kgBB dalam penelitian Cunha *et al.*, (2023) dinyatakan dapat meningkatkan kadar antioksidan dan menekan kadar sitokin proinflamasi. Selain itu, vitamin E juga dapat menekan transkripsi NF- $\kappa$ B-*dependent gen*, menghambat kerja dan ekspresi gen COX-2 yang nantinya menghambat proses antiinflamasi (Rishel & Basyir, 2018).

Berdasarkan uraian di atas, peningkatan aktivasi mediator proinflamasi serta komponen darah, khususnya trombosit, diharapkan menurun setelah pemberian kombinasi astaxanthin dengan vitamin E. Kombinasi ini memiliki efek antiinflamasi melalui mekanisme penekanan aktivitas NF- $\kappa$ B dan COX-2 serta menjaga keseimbangan ROS dengan TXA2 (Laja, 2021; Rishel & Basyir, 2018). Hal tersebut menjadi landasan penelitian untuk menguji efek antiinflamasi kombinasi astaxanthin dengan vitamin E terhadap jumlah trombosit pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenan.

## B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *Post – Test Only Control Group*. Data untuk penelitian ini akan dikumpulkan dari 30 sampel subjek pada waktu yang sama. Subjek penelitian adalah tikus putih jantan galur wistar (*Rattus novergicus*) yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada dengan kriteria usia 2 bulan dan berat badan 175-200 gram. Besar 30 sampel tersebut didapatkan dari rumus Federer, (1956), diperoleh 9 tikus tiap kelompok dan digunakan rumus  $1/(1-f)$  untuk mengantisipasi adanya sampel yang mati atau *drop out*, dimana *f* merupakan presentase sampel uji yang mati atau *drop out* (10%) (Lala & Sari, 2023). Sampel dipilih menggunakan metode *consecutive* berdasarkan dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian. Sejumlah 30 ekor tikus diadaptasi selama 7 hari dengan pakan dan minum yang sama, selanjutnya tikus dibagi dalam kelompok normal ( $n=10$ ), kelompok sakit ( $n=10$ ), dan kelompok perlakuan ( $n=10$ ) dengan teknik *simple random sampling* (undian). Kelompok perlakuan diberi kombinasi astaxanthin 0,72 mg/kgBB dengan vitamin E 24,1 mg/kgBB. Satu jam berikutnya, kelompok sakit dan

perlakuan diberikan injeksi karagenan 1% 0,1 mL dan ditunggu hingga 24 jam, sedangkan kelompok normal hanya diberi pakan standar.

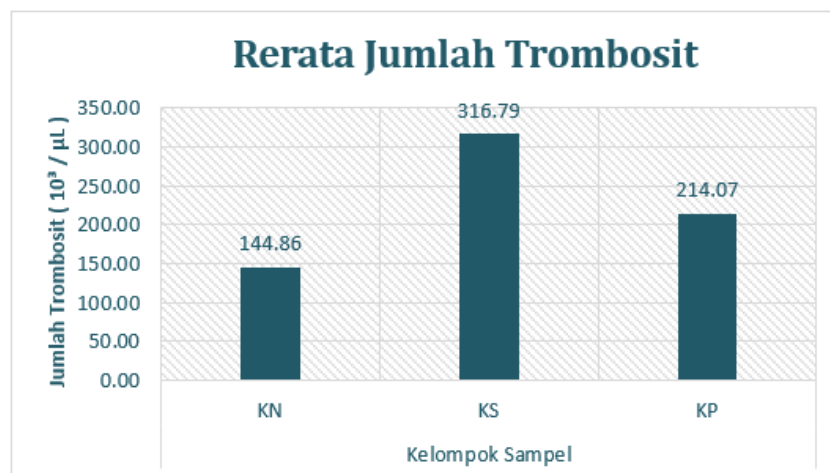
Larutan kombinasi Astaxanthin dengan vitamin E dibuat dengan melarutkan 0,72mg/KgBB bubuk astaxanthin merek Natural MPL yang berasal dari mikroalga *Haematococcus pluvialis* dan 24,1 mg/KgBB vitamin E merek IPI ke dalam aquades dengan perbandingan 1:1. Sedangkan karagenan 1% dibuat dengan melarutkan 100 mg karagenan ke dalam 10 mL NaCl fisiologis 0,9%. Pengambilan darah dilakukan melalui sinus orbitalis dan akan dihitung jumlah trombosit menggunakan *haematology analyser*.

Analisis data dalam penelitian ini menggunakan program IBM SPSS *Statistics* 23 dimulai dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene Statistic*. Analisis data dengan uji *Shapiro-Wilk* dan *Levene Statistic* didapatkan  $p < 0,05$  yang menunjukkan sebaran data tidak normal dan tidak homogen, sehingga dilanjutkan dengan analisis data menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* dan uji *Mann-Whitney*.

### C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan pada tanggal 9-17 Juni 2025 yang dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung meliputi penyusunan proposal, penyiapan bahan penelitian, dan analisis data. Sedangkan untuk pelaksanaan penelitian dilaksanakan di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada. Pelaksanaan penelitian dilakukan dengan sampel 30 tanpa adanya hewan yang mati ataupun *drop out*. Hasil rerata jumlah trombosit setiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 1.1.

Hasil pemeriksaan di atas disimpulkan bahwa KS memperlihatkan rerata jumlah trombosit tertinggi ( $316,79 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ) sementara, KN memperlihatkan rerata jumlah trombosit terendah ( $144,86 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ) dan KP memperlihatkan rerata jumlah trombosit  $214,07 \times 10^3 / \mu\text{L}$  yang berada diantara KN dan KS atau lebih tinggi dibandingkan KN namun lebih rendah dibandingkan KS. Hal tersebut menunjukkan adanya efek pemberian kombinasi astaxanthin dengan vitamin E terhadap jumlah trombosit. Secara keseluruhan penelitian ini menunjukkan bahwa induksi karagenan meningkatkan jumlah trombosit secara klinis, sedangkan pemberian kombinasi astaxanthin dengan vitamin E mampu menurunkan jumlah trombosit yang mendekati kelompok normal.



**Gambar 1. 1. Rerata Jumlah Trombosit antar Kelompok**

Data jumlah trombosit pada setiap kelompok diuji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene Statistic*. Hasil uji normalitas didapatkan distribusi data normal pada kelompok KN dan KS ( $p=0,843$  dan  $p=0,234$ ), sedangkan untuk KP mendapatkan distribusi data tidak normal dengan  $p=0,000$  atau  $p<0,05$  sesuai dengan Tabel 1.1. Hasil uji homogenitas didapatkan nilai  $p=0,044$  ( $p<0,05$ ) yang menunjukkan bahwa variasi data jumlah trombosit antar ketiga kelompok tidak homogen. Analisis perbedaan data jumlah trombosit sesuai dengan Tabel 1.2., menggunakan Uji *Kruskal Wallis* dan mendapatkan hasil  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) yang menunjukkan setidaknya terdapat dua kelompok yang mempunyai rerata jumlah trombosit berbeda secara signifikan. Analisis dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan jumlah trombosit antar kelompok.

Tabel 1. 1.

Hasil Uji

Normalitas,

| Kelompok | <i>p-value</i>      |               |                       |
|----------|---------------------|---------------|-----------------------|
|          | <i>Shapiro Wilk</i> | <i>Levene</i> | <i>Kruskal Wallis</i> |
| KN       | 0,843*              | 0,044         | 0,000                 |
| KS       | 0,234*              |               |                       |
| KP       | 0,000               |               |                       |

Homogenitas, dan *Kruskal Wallis*

Keterangan : \* = distribusi data normal

Tabel 1. 2. Hasil Analisis Perbedaan Jumlah Trombosit antar Dua Kelompok

| Kelompok    |                | <i>p value</i><br>Uji <i>Man Whitney</i> |
|-------------|----------------|------------------------------------------|
| Normal (KN) | Sakit (KS)     | 0,000                                    |
|             | Perlakuan (KP) | 0,000                                    |
| Sakit (KS)  | Perlakuan (KP) | 0,000                                    |

Hasil Uji *Mann-Whitney* pada Tabel 1.2., menggambarkan terdapat perbedaan jumlah trombosit antar kelompok KN dengan KS dan KP, serta terdapat perbedaan jumlah trombosit antara kelompok KS dengan kelompok KP. Nilai *p* dari ketiga kelompok memiliki nilai yang sama yaitu  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) yang menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok.

## PEMBAHASAN

Rerata jumlah trombosit pada Gambar 1.1. menunjukkan perbedaan pada rerata jumlah trombosit KS ( $316,79 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ) yang mendapatkan induksi karagenan 1% mempunyai rerata jumlah trombosit yang lebih tinggi dibandingkan KN ( $144,86 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ) dan memiliki perbedaan yang signifikan ( $p<0,05$ ). Jumlah trombosit yang lebih tinggi tersebut menunjukkan bahwa pemberian karagenan 1% berhasil membuat tikus putih jantan galur wistar mengalami inflamasi yang sejalan dengan teori karagenan 1% akan mengaktifkan jalur NF $\kappa$ B melalui persinyalan TLR-4 yang menginduksi IL-1 $\beta$  dan ezim fosfolipase yang mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat akan dimetabolisme menjadi dua jalur utama enzim, yaitu jalur siklooksigenase dengan bantuan enzim COX menjadi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan A<sub>2</sub>, serta jalur lipooksigenase yang distimulasi oleh enzim LOX yang menghasilkan lipoksin, leukotrin, dan menghasilkan produk sampingan berupa ROS. Hal tersebut akan mengakibatkan kerusakan pada sel endotel dan memicu agregrasi trombosit yang akan meningkatkan jumlah trombosit (Hannoodee & Nasuruddin, 2024; Kumar et al., 2023; Lopes et al., 2020; Tao et al., 2024; Widyarini et al., 2023).

Efek pemberian kombinasi astaxhantin dengan vitamin E dapat dilihat dari perbedaan rerata jumlah trombosit KP ( $214,07 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ) dengan hasil lebih rendah dibandingkan jumlah trombosit KS ( $316,79 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ) dengan nilai  $p<0,05$  yang berarti memiliki perbedaan signifikan. Hal tersebut menggambarkan bahwa kombinasi astaxanthin dengan vitamin E memiliki efek sebagai antiinflamasi, yang sejalan dengan penelitian bahwa astaxanthin yang berasal dari karotenoid memiliki peran dalam pemblokiran sinyal NF- $\kappa$ B melalui penekanan degradasi I $\kappa$ B- $\alpha$  yang mengakibatkan penghambatan *Monocyte Chemoattractant Protein-1*



(MCP-1) dan molekul inflamasi lainnya (IL-6, VEGF, ICAM-1) dan menghambat produksi ROS melalui peningkatan enzim antioksidan, heme oxygenase-1 (HO-1), protein target Nrf2, dan glutathione peroksidase-1 sehingga akan terjadi keseimbangan antara ROS dan TXA2 (Chang et al., 2020; Laja, 2021; Nair et al., 2023). Hal yang sama untuk vitamin E dengan struktur utama *tocopherol* berperan sejalan bersama astaxanthin dalam menghambat transkripsi NF- $\kappa$ B dan COX-2 sehingga terjadi proses antiinflamasi, serta memodulasi fungsi imun yang melindungi oksidasi asam lemak tak jenuh ganda terhadap kerusakan oksidatif yang dihasilkan sebagai akibat dari aktivitas metabolik yang tinggi (Lewis et al., 2020; Liao et al., 2022; Wu et al., 2024).

Hasil jumlah trombosit pada penelitian ini menunjukkan bahwa antara KN dengan KP menggambarkan adanya perbedaan signifikan. Namun, pemberian suspensi kombinasi astaxanthin 0,72 mg/kgBB/hari dengan vitamin E 24,1 mg/kgBB/hari belum dapat mengembalikan jumlah trombosit pada jumlah parameter normal.

#### D. KESIMPULAN

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa kombinasi astaxanthin dengan vitamin E memiliki efek antiinflamasi terhadap jumlah trombosit pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenan. Rerata jumlah trombosit pada kelompok normal yang mendapat diet pakan standar adalah sebesar  $144,86 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , meningkat pada kelompok sakit yang diinduksi karagenan 1% menjadi  $316,79 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , dan kembali menurun pada kelompok perlakuan yang diberi kombinasi 0,72 mg/kgBB astaxanthin dengan 24,1 mg/kgBB vitamin E menjadi  $214,07 \times 10^3 / \mu\text{L}$ . Hasil analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok, yang menunjukkan bahwa kombinasi astaxanthin mampu menekan jumlah trombosit akibat induksi karagenan

#### SARAN

Pelaksanaan penelitian secara umum berjalan lancar, walaupun terdapat beberapa keterbatasan antara lain: peneliti belum melakukan variasi dosis astaxanthin dan vitamin E untuk optimalisasi dosis, sehingga tidak mendapatkan hasil yang sama dengan kelompok normal. Penelitian ini juga hanya melihat jumlah trombosit, sedangkan trombosit pada penelitian ini tergantung pada ekspresi NF $\kappa$ B, COX-2, dan kadar ROS. Sehingga perlu dilakukan penelitian lanjut mengenai variasi dosis dan meneliti ekspresi NF $\kappa$ B dan COX-2, serta kadar ROS.

**E. DAFTAR PUSTAKA**

- Ariastuti, N. L. P., Candra, G. N. H., & Swastini, D. A. (2024). Profil Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner pada Kelompok Dewasa Muda. *Journal of Language and Health*, 5(2), 787–794. <https://doi.org/10.37287/JLH.V5I1.4046>
- Chang, M. X., Xiong, F., Pak, S., & Liang Ooi, S. (2020). Astaxanthin and its Effects in Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases: Recent Advances and Future Directions. *Molecules*, 25(22), 5342. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25225342>
- da Cunha Germano, B. C., de Moraes, L. C. C., Idalina Neta, F., Fernandes, A. C. L., Pinheiro, F. I., do Rego, A. C. M., Araújo Filho, I., de Azevedo, E. P., de Paiva Cavalcanti, J. R. L., Guzen, F. P., & Cobucci, R. N. (2023). Vitamin E and Its Molecular Effects in Experimental Models of Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13). <https://doi.org/10.3390/IJMS241311191>
- Federer, W. T. (1956). Experimental Design: Theory and Application. *Forest Science*, 2(3), 186–186. <https://doi.org/10.1093/FORESTSCIENCE/2.3.186>
- Hannoodee, S., & Nasuruddin, D. N. (2024). Acute Inflammatory Response. *Nature*, 206(4979), 20. <https://doi.org/10.1038/206020a0>
- Kemenkes. (2018). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. In Lembaga Penerbit Balitbangkes (p. hal 156).
- Kojok, K., El-Kadir, A. E. H., & Merhi, Y. (2019). Role of NF- $\kappa$ B in platelet function. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms20174185>
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., Deyrup, A. T., & Das, A. (2023). Robbins and Kumar Basic Pathology (11 edition). Elsevier.
- Laja, R. S. P. (2021). Astaxanthin untuk Kesehatan Kardiovaskular. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(2), 243–252. <https://doi.org/10.37287/jppp.v3i2.259>
- Lala, M. D. T., & Sari, D. R. (2023). Perbandingan Gambaran Histologis Lapisan Piramidalis Area Ca1 Hipokampus Mus Musculus yang Dipapar Radiasi Gelombang Elektromagnetik Telepon Seluler 3G dan 4G. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 5(3), 1279–1290. <https://doi.org/10.37287/jppp.v5i3.1772>
- Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2020). Regulatory Role of Vitamin E in the Immune System and Inflammation. 71(4), 487–494.



<https://doi.org/10.1002/iub.1976.Regulatory>

- Liao, S., Omage, S. O., Börmel, L., Kluge, S., Schubert, M., Wallert, M., & Lorkowski, S. (2022). Vitamin E and Metabolic Health: Relevance of Interactions with Other Micronutrients. *Antioxidants*, 11(9), 1785. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX11091785>
- Liu, J., Han, X., Zhang, T., Tian, K., Li, Z., & Luo, F. (2023). Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy. *Journal of Hematology and Oncology*, 16(1), 1–34. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01512-7>
- Lopes, A. H., Silva, R. L., Fonseca, M. D., Gomes, F. I., Maganin, A. G., Ribeiro, L. S., Marques, L. M. M., Cunha, F. Q., Alves-Filho, J. C., Zamboni, D. S., Lopes, N. P., Franklin, B. S., Gombault, A., Ramalho, F. S., Quesniaux, V. F. J., Couillin, I., Ryffel, B., & Cunha, T. M. (2020). Molecular basis of carrageenan-induced cytokines production in macrophages. *Cell Communication and Signaling*, 18(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00621-x>
- Nair, A., Ahirwar, A., Singh, S., Lodhi, R., Lodhi, A., Rai, A., Jadhav, D. A., Harish, D. A., Varjani, S., Singh, G., Marchand, J., Schoefs, B., & Vinayak, V. (2023). Astaxanthin as a King of Ketocarotenoids: Structure, Synthesis, Accumulation, Bioavailability and Antioxidant Properties. *Marine Drugs* 2023, Vol. 21, Page 176, 21(3), 176. <https://doi.org/10.3390/MD21030176>
- Pereira, C. P. M., Souza, A. C. R., Vasconcelos, A. R., Prado, P. S., & Name, J. J. (2020). Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms of Action of Astaxanthin in Cardiovascular Diseases (Review).
- Putri, S. Y., Isadiartuti, D., Isnaeni, Fahreza, A. F., Putri, A. V. M., Diana, Z., Fatihah, N. N., Arimbawa, I. G. R., Fakhirah, A., Wijayanata, T. N., Pangestu, M. P., Firdanthi, A., Addriana, O., & Rohma, U. A. (2024). The Effectiveness of Vitamin E Soft Capsules as an Antioxidant. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 11(1), 5–11. <https://doi.org/10.20473/bikfar.v11i1.51902>
- Rishel, R. A., & Basyir, V. (2018). Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Kadar Prostaglandin (PGF2A) dan TNF A pada Penderita Dismenorea. 9(2), 57–64.
- Tao, Q., Fan, L. P., Feng, J., Zhang, Z. J., Liu, X. W., Qin, Z., Li, J. Y., & Yang, Y. J. (2024). Platelet Proteomics and Tissue Metabolomics Investigation for the Mechanism of Aspirin Eugenol Ester on Preventive Thrombosis Mechanism in a Rat Thrombosis Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(19), 10747.

<https://doi.org/10.3390/IJMS251910747/S1>

- Widyarini, S., Sugiyono, Akrom, A. M., & Paryuni, A. D. (2023). Carrageenan-Induced Acute Inflammation on Back-Skin of Mice: Histopathological Features, Number of Inflammatory Cells, and Expression of COX-2, COX-1, and IL-6. *World's Veterinary Journal*, 13(4), 520–530. <https://doi.org/10.54203/SCIL.2023.WVJ55>
- Wu, Q., Luo, Y., Lu, H., Xie, T., Hu, Z., Chu, Z., & Luo, F. (2024). The Potential Role of Vitamin E and the Mechanism in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Foods* 2024, Vol. 13, Page 898, 13(6), 898. <https://doi.org/10.3390/FOODS13060898>