

EFEK ANTIINFLAMASI KOMBINASI ASTAXANTHIN DENGAN VITAMIN E TERHADAP KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP): STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI KARAGENAN

Saskia Febrian Dwi Putri¹, Sampurna²

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang¹

Bagian Patologi Klinik Universitas Islam Sultan Agung Semarang²

Email: saskiaputri160204@gmail.com

Informasi	Abstract
Volume : 3 Nomor : 2 Bulan : Februari Tahun : 2026 E-ISSN : 3062-9624	<i>Inflammation is a protective immune system response to tissue damage that can trigger increased levels of C-Reactive Protein (CRP), a marker of acute and chronic inflammation. Carrageenan is known as an inflammatory agent that induces CRP production through activation of the Toll-Like Receptor-4 (TLR-4) and Nuclear Factor Kappa-β (NF-κB) pathways. Astaxanthin and vitamin E have potential antiinflammatory effects by inhibiting NF-κB and ROS. This study aims to determine the effect of the combination of astaxanthin with vitamin E on CRP levels in male white Wistar rats fed on carrageenan. This type of experimental research used a "post-test only control group design" with 30 male white Wistar rats randomly divided into 3 groups. KN (normal control) was given a standard feed diet, KS (negative control) with 1% carrageenan induction and KP (treatment group) was given a combination of astaxanthin 0,72 mg/kgBW and vitamin E 24,1 mg/kgBW with 1% carrageenan induction. CRP levels were measured using the ELISA method and analyzed by the Shapiro Wilk test, Levene test, One Way ANOVA, and Post Hoc LSD. The average percentage of CRP levels in KN was (0,75 ng/mL), KS (2,35 ng/mL) and KP (1,01 ng/mL) which means KS experienced a significant increase in CRP levels ($p < 0,05$) compared to KN. Statistical tests showed that the data were normally distributed and homogeneous ($p > 0,05$), and there were significant differences between the three groups ($p < 0,05$). The conclusion of this study is that there is an anti-inflammatory effect of the combination of astaxanthin with vitamin E on C-Reactive Protein (CRP) levels in male Wistar rats induced by 1% carrageenan.</i> Keyword: Astaxanthin, Inflammation, Carrageenan, C-Reactive Protein, Vitamin E

Abstrak

Inflamasi merupakan respons protektif sistem imun terhadap kerusakan jaringan yang dapat memicu peningkatan kadar C-Reactive Protein (CRP) sebagai penanda inflamasi akut maupun kronis. Karagenan dikenal sebagai agen inflamasi yang menginduksi produksi CRP melalui aktivasi jalur Toll Like Receptor-4 (TLR-4) dan Nuclear Factor Kappa- β (NF- κ B). Astaxanthin dan vitamin E berpotensi sebagai antiinflamasi dengan menghambat Nf- κ β dan ROS. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi astaxanthin dengan vitamin E terhadap kadar CRP pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenan. Jenis penelitian eksperimental dengan rancangan "post-test only control group design" dengan 30 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi 3 kelompok secara acak. KN (kontrol normal) diberi diet pakan standar, KS (kontrol negatif) dengan induksi karagenan 1% dan KP (kelompok perlakuan) diberi kombinasi astaxanthin 0,72 mg/kgBB serta vitamin E 24,1

mg/kgBB dengan induksi karagenan 1%. Kadar CRP diukur menggunakan metode ELISA dan dianalisis dengan uji Shapiro Wilk, uji Levene, One Way ANOVA, serta Post Hoc LSD. Persentase Rerata kadar CRP pada KN sebesar (0,75 ng/mL), KS (2,35 ng/mL) dan KP (1,01 ng/mL) yang berarti KS mengalami peningkatan kadar CRP secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan KN. Uji statistik menunjukkan data berdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$), serta terdapat perbedaan signifikan antar ketiga kelompok ($p < 0,05$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat efek antiinflamasi kombinasi astaxanthin dengan vitamin E terhadap kadar C-Reactive Protein (CRP) pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi karagenan 1%.

Kata Kunci: Astaxanthin, Inflamasi, Karagenan, C-Reactive Protein, Vitamin

A. PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respons proteksi sistem kekebalan tubuh yang kompleks terhadap kerusakan jaringan yang dipicu oleh patogen, gangguan sel dan trauma fisik (Abbas., 2023). Salah satu patogen yang menyebabkan terjadinya inflamasi adalah karagenan yang digunakan pada model hewan coba salah satunya dengan induksi (Lee *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2023). Inflamasi akibat karagenan timbul akibat ikatan pada Toll Like Reseptor-4 (TLR-4) membran sel sehingga mengaktifasi jalur Nuclear Factor Kappa- β (Nf- κ β) yang memicu pengeluaran kemokin, sehingga menarik sel sel inflamasi seperti makrofag dan limfosit yang menyekresi sitokin pro-inflamasi, Interleukin-1 (IL-1) dan Interleukin-6 (IL-6) yang menginduksi pelepasan C-Reactive Protein (CRP) dan jaringan cedera menyimpan banyak CRP (Hormozi, 2019; Coss *et al.*, 2023).

CRP merupakan glycoprotein serum yang dihasilkan hati sebagai salah satu penanda inflamasi akut maupun kronis termasuk berbagai penyakit seperti, Penyakit Jantung Koroner (PJK), artritis rheumatoid dan obesitas (Yao *et al.*, 2019). Prevalensi penyakit kardiovaskuler menurut WHO, (2020) Indonesia yang menduduki peringkat 3 dan terus meningkat secara signifikan sebanyak 1,5% pada tahun 2024 serta tahun 2030 23,3 juta kematian akan diakibatkan oleh PJK, sedangkan PJK mencakup 32% dari total kematian di dunia (Fahriza dan Siregar, 2024). Masyarakat di negara berkembang menyumbang 75% total kematian di dunia akibat (Ni Luh Putu *et al.*, 2024; Pokhrel, 2024). Inflamasi yang tidak segera ditangani ditandai dengan peningkatan kadar CRP pada penderita penyakit jantung mengakibatkan terjadinya infark miokard dan kematian jantung mendadak (Mouliou, 2023).

Astaxanthin adalah golongan xantophyll keratinoid lipofilik yang memiliki cincin terminal untuk menangkap ROS pada permukaan sel maupun membrane sel. Astaxanthin menekan jalur Nf- κ β dan mengaktifasi jalur IRF-3 sehingga menekan pembentukan sitokin pro-inflamasi yang menurunkan kadar CRP (Nair *et al.*, 2023). Vitamin E dikenal sebagai "Tokoferol" adalah antioksidan yang larut dalam lemak dan mengatur produksi Reactive

Oxygen Species (ROS) serta menstabilisasi ROS dengan membentuk α -tokoferoksil radikal bebas sehingga menekan sinyal proinflamasi NF- κ B (Liu *et al.*, 2023). Vitamin E menghambat langsung jalur NF- κ B dengan mempengaruhi gen yang mengkode sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan IL-6 (Cunha *et al.*, 2023). Kombinasi ini diduga memiliki efek sinergis, karena astaxanthin mampu menekan inflamasi pada tingkat seluler, sedangkan vitamin E memberikan perlindungan membran sel dari kerusakan oksidatif.

Berdasarkan uraian di atas, CRP dapat menjadi salah satu penanda inflamasi karena disekresi saat inflamasi berlangsung dan meningkat saat jaringan cedera. Peningkatan CRP diharapkan dapat berkurang dengan pemberian kombinasi astaxanthin dengan vitamin E.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*. Subjek uji penelitian ini dilakukan pada 30 ekor tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang sehat dan berusia 2 bulan, dengan berat badan 175–200 gram yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada. Perhitungan besar sampel melalui rumus (Federer, 1995) didapatkan dari minimal 9 ekor tikus dengan rumus $1/(1-f)$ untuk mengkoreksi jumlah sampel, dimana f merupakan presentase sampel uji yang mati atau *drop out* yaitu sekitar 10% (Budijanto, 2013 dalam Lala dan Sari, 2023). Pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian. Tikus wistar berjumlah 30 ekor dibagi menjadi 3 kelompok menggunakan teknik *simple random sampling* (undian), sehingga masing-masing kelompok terdiri dari 10 tikus meliputi: kelompok normal (KN) hanya diberi pakan standar, kelompok sakit (KS) diinduksi karagenan 1% dosis 0,1 mL intraperitoneal, dan kelompok perlakuan (KP) diberi kombinasi astaxanthin 0,72 mg/kgBB dan vitamin E 24,1 mg/kgBB secara oral, dilanjutkan induksi karagenan 1% satu jam kemudian.

Astaxanthin yang digunakan berasal dari mikroalga *Haematococcus pluvialis* merek Natural MPL, sedangkan vitamin E menggunakan merek IPI. Kombinasi keduanya disuspensikan dalam aquades dan diberikan melalui sonde. Karagenan 1% dibuat dengan melarutkan 0,1 gram bubuk karagenan dalam NaCl fisiologis 0,9% hingga volume 10 mL. Pengambilan darah dilakukan melalui sinus orbitalis 24 jam pasca induksi karagenan, kemudian diperiksa kadar CRP menggunakan metode ELISA dengan panjang gelombang 450 nm.

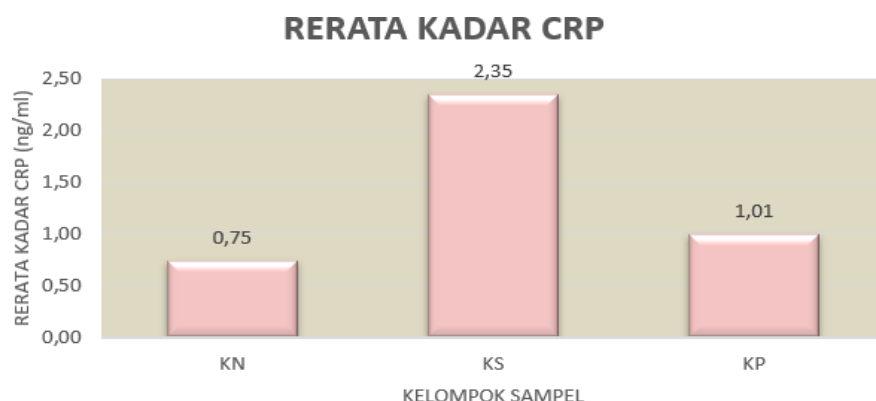
Analisis data dalam penelitian ini dianalisis menggunakan program SPSS for Windows

Version 25 diawali dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene*. Hasil menunjukkan uji normalitas data didapatkan terdistribusi normal ($p>0,05$) namun dari uji homogenitas varian data tidak homogen ($p<0,05$), sehingga analisis dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* dilanjutkan uji *Post Hoc LSD* dengan hasil $p<0,05$ menunjukkan adanya perbedaan signifikan.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung dalam menyusun proposal, persiapan bahan penelitian dan analisis data, selanjutnya penelitian dilanjutkan di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) di Universitas Gadjah Mada menggunakan 30 ekor tikus putih jantan galur wistar diadaptasi selama 7 hari dan dibagi secara acak menjadi 3 kelompok. Kelompok Normal (KN) diberi pakan standar dan aquades ; Kelompok Sakit (KS) diberi pakan standar, aquades dan induksi Karagenan 1% ; Kelompok Perlakuan (KP) diberi pakan standar, aquades, astaxanthin 0,72 mg/kgBB, vitamin E 24,1 mg/kgBB dan induksi karagenan 1%. Selama pelaksanaan penelitian, seluruh hewan coba tetap terlibat penelitian hingga akhir tanpa ada yang di drop out dan rerata kadar CRP pada masing-masing kelompok ditunjukkan pada gambar 4.1.

Kadar CRP tertinggi pada KS dengan rerata sebesar 2,35 ng/mL dan terendah pada KN dengan rerata sebesar 0,75 ng/mL (Gambar 1) , sedangkan rujukan nilai normal CRP pada tikus putih jantan galur wistar sekitar 0,70 – 1,11 ng/mL. Kelompok perlakuan memiliki rerata CRP sebesar 1,01 ng/mL sehingga dapat disimpulkan bahwa KP lebih rendah daripada kelompok KS. Rerata kadar CRP pada KS dibandingkan dengan KP terjadi penurunan sebesar 1,34 ng/mL.



Gambar 1. Diagram Perbandingan Rerata Kadar CRP antar kelompok (ng/mL).

Data hasil penelitian tiap kelompok dilakukan uji normalitas *Shapiro Wilk* dengan hasil $p>0,05$ dan dilanjutkan dengan uji homogenitas *Levene Statistic* dengan hasil $p>0,05$ sehingga

ketiga kelompok memenuhi syarat uji parametrik (Tabel 1). Hasil *One Way ANOVA* didapatkan $p = 0,001$ ($p < 0,05$), menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar CRP antar kelompok penelitian yang dapat dilihat pada tabel 4.1. Uji statistik dilanjutkan dengan *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan signifikan antar kelompok penelitian.

Tabel 1 Hasil analisis Uji Normalitas, Homogenitas, dan *One Way ANOVA* antar kelompok

Kelompok	<i>p-value</i>		
	<i>Shapiro wilk</i>	<i>Levene</i>	<i>One Way ANOVA</i>
KN	0,970*	0.148**	0.000
KS	0,150*		
KP	0,648*		

Keterangan : * = distribusi data normal; ** = varian data homogen

Tabel 2. Hasil Analisis Perbedaan kadar CRP uji *Post Hoc LSD*

Kelompok		<i>P-Value</i>
		Uji <i>Post Hoc LSD</i>
KN	KS	0,000*
	KP	0,000*
KS	KN	0,000*
	KP	0,000*
KP	KN	0,000*
	KS	0,000*

Uji *Post Hoc LSD* pada Tabel 2 menunjukkan hasil ketiga kelompok penelitian. Kelompok normal (KN) dan kelompok sakit (KS) terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dan menunjukkan bahwa secara klinis rerata KS lebih tinggi dengan rerata sebesar 1,6 ng/mL. Perbedaan kelompok perlakuan (KP) terhadap kelompok normal (KN) mempunyai nilai ($p < 0,05$) sehingga menunjukkan perbedaan signifikan antar keduanya. KS dibandingkan KP menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$), secara klinis rerata kadar CRP kelompok perlakuan lebih rendah dengan rerata sebesar 1,34 ng/mL.

PEMBAHASAN

Hasil rerata perbandingan kadar CRP KN (0,75 ng/mL) dan KS (2,35 ng/mL) yang diinduksi karagenan 1% menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$), sehingga penelitian ini berhasil membuktikan terjadinya proses inflamasi sistemik pada tikus putih

jantan galur wistar setelah diinduksi karagenan 1%. Peningkatan kadar CRP ini sejalan dengan teori pada penelitian Borsani (2021) bahwa induksi karagenan memicu terjadinya inflamasi karena berikatan dengan TLR-4) sehingga memicu interaksi BCL-10 dan Inhibitor κ B kinase gamma (IKK γ) yang memodulasi aktivasi jalur NF- κ B, sehingga menarik sel sel inflamasi seperti makrofag, limfosit, sel dendritik. Sel-sel inflamasi ini mengeluarkan sitokin pro- inflamasi dan memodulasi produksi CRP oleh hepar. Penelitian lain juga membuktikan bahwa karagenan mengakibatkan terjadinya kerusakan membran sel endotel sehingga mengaktifkan enzim fosfolipase mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat membentuk COX-2 dan LOX. LOX dapat menimbulkan produksi ROS, selain itu leukotrien yang dihasilkan LOX menginduksi NADPH oksidase sehingga menghasilkan ROS. ROS dapat mengaktifkan jalur NF- κ B sehingga menyebabkan pengeluaran sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan kadar CRP (Lee *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2023).

Efek pemberian kombinasi astaxanthin dengan vitamin E dapat dilihat dari perbandingan kelompok perlakuan (KP) dan kelompok sakit (KS), didapatkan rerata kadar CRP pada KP adalah 1,01 ng/mL dan KS 2,35 ng/mL sehingga berbeda secara signifikan ($p < 0,05$). Hal ini menandakan kombinasi astaxanthin dengan vitamin E memiliki efek sebagai antiinflamasi dan sejalan dengan penelitian Nair *et al.*, (2023) dan EKPE *et al.*, (2018) yang membuktikan bahwa astaxanthin mampu melindungi dari kerusakan oksidatif melalui struktur poliena berikatan rangkap terkonjugasi mampu menangkap radikal bebas ROS pada membran sel sedangkan cincin terminal astaxanthin dapat menangkap radikal di permukaan maupun di bagian dalam membran fosfolipid. Astaxanthin menurunkan inflamasi melalui penekanan jalur NF- κ B yang mendorong transkripsi gen pro-inflamasi seperti gen yang mengkode TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 pada makrofag dan mengaktifkan jalur IRF-3 yang menekan NF- κ B jenis p-65. Hal yang sama terjadi pada vitamin E dengan bentuk alpha tokoferol sebagai antioksidan paling tinggi dari bentuk lain yang bereaksi dengan radikal peroksil lipid membrane sel membentuk α - tokoferoksil radikal bebas sehingga menstabilisasi ROS dan menekan sinyal proinflamasi NF- κ B (Martha, 2018). Astaxanthin menghambat aktivasi dan translokasi NF- κ B ke inti sel, sehingga menurunkan transkripsi gen COX-2 dan iNOS mengakibatkan penurunan sekresi PGE2 dan NO sebagai mediator inflamasi. Astaxanthin mengaktifkan protein target Nrf2 yang meningkatkan enzim antioksidan (SOD, katalase, GPx) sehingga menurunkan stres oksidatif dan radikal bebas (ROS) dan menekan rangsangan inflamasi yang memicu COX-2 dan iNOS (Muhammad *et al.*, 2022; Sheng *et al.*, 2023). Tokoferol dapat melindungi berbagai komponen sel dengan menetralisir ROS sebelum

terjadinya oksidasi lipid atau kerusakan DNA melalui pemutusan rantai reaksi peroksidasi lipid dan menjaga integritas membran sel melalui perbaikan dan penggantian lipid. Vitamin E langsung menekan sinyal pro-inflamasi NF- κ B yang terjadi melalui aktivasi A20 pada jalur ubiquitin yang memblokir pensinyalan reseptor TNF- α dan IL-1, seperti Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 1 (NTRK1) (Birringer *et al.*, 2019; Jiang, 2019). Pada penelitian Jiang, (2022) vitamin E dimetabolisme melalui CYP4F2 (omega-hydroxylase) di hati, menghasilkan metabolit bioaktif seperti 13'-carboxychromanol (13'-COOH) dan carboxyethyl-hydroxychroman (CEHC). 13'-COOH berikatan kuat dengan enzim COX-2 dan LOX menggunakan gugus karboksil (-COOH) sehingga menghambat perubahan COX menjadi prostaglandin dan LOX menjadi leukotrien sehingga tidak terjadi vasodilatasi, permeabilitas vaskuler tidak meningkat dan penurunan pengeluaran agen kemotaksis yang pada akhirnya menurunkan terjadinya inflamasi (Jiang, 2022). γ -tokoferol mampu merangkap oksida nitrogen elektrofilik yang larut dalam membran dan mutagen elektrofilik yang memiliki cincin bebas sehingga menghambat kerusakan yang berasal dari spesies nitrogen reaktif (Miyazawa *et al.*, 2019).

Hasil rerata kadar CRP pada penelitian ini menunjukkan bahwa antara KN dan KP menggambarkan adanya perbedaan signifikan. Namun, pemberian suspensi kombinasi astaxanthin 0,72 mg/kgBB dengan vitamin E 24,1 mg/kgBB belum dapat mengembalikan kadar normal CRP sebelum terjadinya inflamasi.

D. KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa kombinasi astaxanthin dengan vitamin E memiliki efek antiinflamasi terhadap kadar *C-Reactive Protein* (CRP) tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenan. Rerata kadar CRP pada tikus putih jantan galur wistar yang diberi diet pakan standar adalah sebesar 0,75 ng/mL, meningkat pada kelompok sakit yang diinduksi karagenan 1% menjadi 2,35 ng/mL, dan kembali menurun pada kelompok perlakuan yang diberikan kombinasi astaxanthin 0,72 mg/kgBB/hari serta vitamin E 24,1 mg/kgBB/hari menjadi 1,01 ng/mL. Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok, yang menegaskan bahwa kombinasi astaxanthin dengan vitamin E mampu menekan peningkatan CRP akibat induksi karagenan.

SARAN

Pelaksanaan penelitian secara umum berjalan lancar, walaupun terdapat beberapa keterbatasan antara lain: hanya dilakukan pemeriksaan kadar CRP dengan dosis suspensi

kombinasi astaxanthin 0,72 mg/kgBB/hari dengan vitamin E 24,1 mg/kgBB/hari sehingga kurang bervariasi dan perlu ditingkatkan untuk optimalisasi dosis. Keterbatasan lainnya pada penelitian ini adalah kadar CRP tergantung dengan ekspresi NF- κ B, LOX dan kadar ROS, sehingga perlu analisis ekspresi NF- κ B, LOX dan kadar ROS pada penelitian selanjutnya.

E. DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, K, A., 2023, Basic Immunology Function and Disorders of Immune System, p. 352.
- Borsani, B., De Santis, R., Perico, V., Penagini, F., Pendezza, E., Dillo, D., Bosetti, A., Zuccotti, G.V., D'auria, E., 2021, The Role of Carrageenan In Inflammatory Bowel Diseases and Allergic Reactions: Where Do We Stand?, *Nutrients*, 13(10). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13103402>.
- Hormozi, 2019, Astaxanthin Induces Apoptosis and Increases Activity of Antioxidant Enzymes In LS-180 Cells, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47(1), pp. 891–895. Available at: <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1580286>.
- Coss, S.L., et al., 2023, The Complement System and Human Autoimmune Diseases, *Journal of Autoimmunity*, 137, pp. 1–56. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102979>.
- Yao, Z.Y., Zhang, Y., Wu, H.B., 2019, Regulation of C-Reactive Protein Conformation In Inflammation, *Inflammation Research*, 68(10), pp. 815– 823. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01269-1>.
- Myers, M.J., Deaver, C.M., Lewandowski, A.J., 2019, Molecular Mechanism of Action Responsible For Carrageenan-Induced Inflammatory Response, *Molecular Immunology*, 109(January), Pp. 38–42. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.020>.
- Fahriza, M., dan Siregar, Y.F., 2024, Karakteristik Pasien Penyakit Jantung Koroner yang Menjalani Bedah Pintas Arteri Koroner di Medan 2022', *Scripta Score Scientific Medical Journal*, 5(2), pp. 113–120. Available at: <https://doi.org/10.32734/scripta.v5i2.15013>.
- Ni, L.P.A., Gede, N.H.C., Dewi, A.S., 2024, Profil Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner Pada Kelompok Dewasa Muda, *Global Health*, 5(2), pp. 71–78.
- Pokhrel, S., 2024, Pemeriksaan Kesehatan Jantung Dalam Rangka Pengembangan Aplikasi Screening Jantung Berbasis Android, 15(1), pp. 37–48.
- Mouliou, D.S., 2023, Results and a Novel Diagnostic Algorithm For Clinicians,

Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

- Nair, A. et al., 2023, Astaxanthin as a King of Ketocarotenoids: Structure, Synthesis, Accumulation, Bioavailability and Antioxidant Properties, *Marine Drugs*, 21(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/md21030176>.
- Martha, S.A., 2018, Mekanisme Kerja Dan Fungsi Hayati Vitamin E Pada Tumbuhan Dan Mamalia, *Jurnal Universitas Sebelas Maret*, pp. 1–5.
- 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), pp. 1–35. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01512-7>.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., Sun, S.C., 2017, NF- κ B Signaling In Inflammation, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(March). Available at: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.23>.
- Federer, 1955, By Walter T. Fedewer. New York : The Macmillan Company, p. 1955.
- Lala, M.D.T. dan Sari, D.R., 2023, Perbandingan Gambaran Histologis Lapisan Piramidalis Area Ca1 Hipokampus Musculus yang Dipapar Radiasi Gelombang Elektromagnetik Telepon Seluler 3G Dan 4G, *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 5(3), pp. 1279– 1290. Available at: <https://doi.org/10.37287/jppp.v5i3.1772>.
- Lee, G.H., Lee, S.Y., Chae, J.Y., Kim, J.W., Kim, J.H., Jeong, H.G., 2023, Antarctic Krill Oil from *Euphausia Superba* Ameliorates Carrageenan- Induced Thrombosis in a Mouse Model., 2024, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms242417440>.
- Ekpe, L., Kenneth, I., Eyam, E., Victor., 2018, Antioxidant Effects of Astaxanthin in Various Diseases a Review., *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*, (January), p. 1. Available at: <https://doi.org/10.5455/oams.20180315075538>.
- Birringer, M., and Lorkowski, S., 2019, Vitamin E: Regulatory Role Of Metabolites, *Iubmb Life*, 71(4), pp. 479–486. Available at: <https://doi.org/10.1002/iub.1988>.
- Muhammad, I., Li, Y., Shakeel, A., Ibrahim, S. M., Abdullah, A, M, A., Xun, B, Z., 2022, Melatonin Application Alleviates Stress-Induced Photosynthetic Inhibition and Oxidative Damage by Regulating Antioxidant Defense System of Maize: A Meta- Analysis', *Antioxidants*, 11(3), pp. 1–22. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox11030512>.
- Sheng, N, W., and Chin, W, H., 2023, Editorial to the special issue: *European Journal of Economics and Economic Policies: Intervention*, 20(3), pp. 406–409. Available at: <https://doi.org/10.4337/ejeep.2023.0124>.

- Jiang, Q., 2019, Natural Forms of Vitamin E and Metabolites Regulation of Cancer Cell Death and Underlying Mechanisms, *Iumb Life*, 71(4), pp. 495–506. Available at: <https://doi.org/10.1002/iub.1978>.
- Jiang, Q., 2022, Metabolism of natural forms of vitamin E and biological actions of vitamin E metabolites *Free Radical Biology and Medicine*, 179, pp. 375–387. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.012>.
- Miyazawa, T., Burdeos, G.C., Itaya, M., Nakagawa, K., 2019, Vitamin E: Regulatory Redox Interactions, *Iubmb Life*, 71(4), pp. 430–441. Available at: <https://doi.org/10.1002/iub.2008>.