Efek Antiinflamasi Kombinasi Astaxanthin dengan Vitamin E terhadap Kadar Interleukin-1 (IL-1): Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenan

Mutiara Hanif Syafitri *[1] **Sampuna** [2]
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung [1]
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung [2]

*e-mail: mutiarahnf11@gmail.com

ABSTRAK

Inflamasi merupakan reaksi tubuh pada jaringan akibat rangsangan yang menyebabkan cedera lokal melalui aktivasi TLR-4 yang ditandai dengan peningkatan Interleukin-1. Karagenan merupakan bahan yang dapat mengaktifkan inflamasi dengan berikatan pada reseptor TLR-4 sehingga mengaktifkan jalur NF-κB. Kombinasi astaxanthin dengan vitamin E memiliki peran antiinflamasi dan antioksidan sehingga dapat menekan aktivitas TLR-4 dan ROS. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek antiinflamasi kombinasi astaxanthin dengan vitamin E terhadap kadar interleukin-1 pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenan. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental rancangan *post-test only control group design*, terdiri dari 30 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 3 kelompok: KN (normal), KS (sakit: karagenan 1%), dan KP (perlakuan: astaxanthin 0,72 mg/kgBB + vitamin E 24,1 mg/kgBB + karagenan 1%). Kadar IL-1 diukur menggunakan metode ELISA. Data dianalisis dengan uji *Shapiro-Wilk, Levene, One Way ANOVA*, dan uji *Post Hoc Tamhanes.* Rerata kadar IL-1 pada KN = 0,28 pg/mL, KS = 1,61 pg/mL, dan KP = 0,42 pg/mL. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok (p=0,000). Uji *Post Hoc Tamhane*s menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara semua kelompok (p<0,05). Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan terdapat efek antiinflamasi kombinasi astaxanthin dengan vitamin E terhadap kadar interleukin-1 pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenan.

Kata kunci :Astaxanthin; Inflammation; Interleukin-1; Vitamin E

ABSTRACT

Inflammation is the body's reaction in tissue caused by stimuli that lead to local injury through the activation of TLR-4, characterized by an increase in Interleukin-1. Carrageenan is a substance that can activate inflammation by binding to the TLR-4 receptor, thereby activating the NF-κB pathway. The combination of astaxanthin and vitamin E has anti-inflammatory and antioxidant roles, thus it can suppress TLR-4 and ROS activity. The purpose of this study is to determine the anti-inflammatory effect of the combination of astaxanthin and vitamin E on interleukin-1 levels in male Wistar rats induced with carrageenan. This study used an experimental design with a post-test only control group design, consisting of 30 male Wistar strain white rats divided into 3 groups: CN (normal), CD (diseased: 1% carrageenan), and CT (treatment: astaxanthin 0.72 mg/kg BW + vitamin E 24.1 mg/kg BW + 1% carrageenan). IL-1 levels were measured using the ELISA method. Data were analyzed using the Shapiro-Wilk test, Levene's test, One Way ANOVA, and the Post Hoc Tamhane test.The average IL-1 levels were KN = 0.28 pg/mL, KS = 1.61 pg/mL, and KP = 0.42 pg/mL. The One Way ANOVA test results showed a significant difference between the groups (p=0.000). The Post Hoc Tamhane test showed significant differences between all groups (p<0.05).From the results of this study, it can be concluded that there is an anti-inflammatory effect of the combination of astaxanthin and vitamin E on interleukin-1 levels in male Wistar rats induced with carrageenan.

Keywords : *Astaxanthin; Inflammation; Interleukin-1; Vitamin E*

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah reaksi tubuh pada jaringan akibat rangsangan yang menyebabkan cedera lokal seperti infeksi bakteri, cedera kimiawi, atau trauma mekanis (Mamarimbing *et al*., 2020; Novika *et al*., 2021).

Karagenan dapat digunakan sebagai agen penginduksi inflamasi pada hewan uji melalui ikatan dengan *Toll-Like Receptor-4* (TLR-4) yang mengaktifkan jalur *Nuclear Factor Kappa B* (NF-κB) (Lopes *et al*, 2020; Widyarini *et al*., 2023; Yokomiri *et al*., 2023). Aktivasi jalur ini memicu polarisasi makrofag yang kemudian menghasilkan sitokin proinflamasi terutama Interleukin-1, baik secara langsung maupun melalui induksi enzim siklooksigenase dan lipoksigenase pada jalur asam arakidonat (Kumar *et al*., 2021; Maghfirah *et al*., 2023).

IL-1 merupakan sitokin utama dalam patogenesis penyakit inflamasi dan autoimun, termasuk rheumatoid arthritis, perikarditis, miositis, dan Sindrom Behcet (Broderick dan Hoffman, 2022). Di Indonesia, prevalensi rheumatoid arthritis diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta jiwa berdasarkan angka global 0,5–1% (Hidayat *et al*., 2021). Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan prevalensi rheumatoid arthritis di Provinsi Jawa Tengah mencapai 6,78% dan meningkat seiring bertambahnya usia. Pada rheumatoid arthritis, IL-1 ditemukan dalam cairan sinovial dan tulang subkondral yang merusak jaringan tulang dan sendi sehingga menimbulkan kecacatan (Yu *et al*., 2023). Oleh karena itu, upaya meminimalisir proses inflamasi supaya tidak berkembang menjadi kerusakan lebih parah antara lain menggunakan kombinasi astaxanthin dengan vitamin E.

Astaxanthin merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dan mampu menekan inflamasi melalui mekanisme penghambatan aktivasi NF-κB, penurunan ekspresi COX-2, dan penekanan produksi IL-1 (Gardaneh *et al*., 2020; Nair *et al*., 2023). Vitamin E adalah vitamin lipofilik yang berperan sebagai antioksidan dengan mekanisme mendonorkan hidrogen dari gugus -OH ke radikal bebas (ROS) sehingga menekan aktivasi jalur NF-κB serta mengurangi pelepasan mediator inflamasi seperti eikosanoid dan COX-2 (Zaffranin *et al*., 2020; Devitasari, 2022; Germano *et al*., 2023). Penelitian Zaffranin *et al*., (2020); Devitasari, (2022); Lee *et al*., (2023) membuktikan bahwa astaxanthin dan vitamin E secara tunggal memiliki efek antioksidan sekaligus antiinflamasi namun, penelitian mengenai kombinasi keduanya masih terbatas.

Berdasarkan uraian tersebut, peningkatan kadar IL-1 akibat induksi karagenan dimungkinkan dapat dihambat dengan pemberian kombinasi astaxanthin dan vitamin E. Hal ini mendorong perlunya penelitian untuk membuktikan efek antiinflamasi kombinasi keduanya pada tikus putih jantan galur wistar.

Inflamasi adalah reaksi tubuh pada jaringan akibat rangsangan yang menyebabkan cedera lokal seperti infeksi bakteri, cedera kimiawi, atau trauma mekanis (Mamarimbing *et al*., 2020; Novika *et al*., 2021). Karagenan dapat digunakan sebagai agen penginduksi inflamasi pada hewan uji melalui ikatan dengan *Toll-Like Receptor-4* (TLR-4) yang mengaktifkan jalur *Nuclear Factor Kappa B* (NF-κB) (Lopes *et al*, 2020; Widyarini *et al*., 2023; Yokomiri *et al*., 2023). Aktivasi jalur ini memicu polarisasi makrofag yang kemudian menghasilkan sitokin proinflamasi terutama Interleukin-1, baik secara langsung maupun melalui induksi

enzim siklooksigenase dan lipoksigenase pada jalur asam arakidonat (Kumar *et al*., 2021; Maghfirah *et al*., 2023).

IL-1 merupakan sitokin utama dalam patogenesis penyakit inflamasi dan autoimun, termasuk rheumatoid arthritis, perikarditis, miositis, dan Sindrom Behcet (Broderick dan Hoffman, 2022). Di Indonesia, prevalensi rheumatoid arthritis diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta jiwa berdasarkan angka global 0,5–1% (Hidayat *et al*., 2021). Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menunjukkan prevalensi rheumatoid arthritis di Provinsi Jawa Tengah mencapai 6,78% dan meningkat seiring bertambahnya usia. Pada rheumatoid arthritis, IL-1 ditemukan dalam cairan sinovial dan tulang subkondral yang merusak jaringan tulang dan sendi sehingga menimbulkan kecacatan (Yu *et al*., 2023). Oleh karena itu, upaya meminimalisir proses inflamasi supaya tidak berkembang menjadi kerusakan lebih parah antara lain menggunakan kombinasi astaxanthin dengan vitamin E.

Astaxanthin merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dan mampu menekan inflamasi melalui mekanisme penghambatan aktivasi NF-κB, penurunan ekspresi COX-2, dan penekanan produksi IL-1 (Gardaneh *et al*., 2020; Nair *et al*., 2023). Vitamin E adalah vitamin lipofilik yang berperan sebagai antioksidan dengan mekanisme mendonorkan hidrogen dari gugus -OH ke radikal bebas (ROS) sehingga menekan aktivasi jalur NF-κB serta mengurangi pelepasan mediator inflamasi seperti eikosanoid dan COX-2 (Zaffranin *et al*., 2020; Devitasari, 2022; Germano *et al*., 2023). Penelitian Zaffranin *et al*., (2020); Devitasari, (2022); Lee *et al*., (2023) membuktikan bahwa astaxanthin dan vitamin E secara tunggal memiliki efek antioksidan sekaligus antiinflamasi namun, penelitian mengenai kombinasi keduanya masih terbatas.

Berdasarkan uraian tersebut, peningkatan kadar IL-1 akibat induksi karagenan dimungkinkan dapat dihambat dengan pemberian kombinasi astaxanthin dan vitamin E. Hal ini mendorong perlunya penelitian untuk membuktikan efek antiinflamasi kombinasi keduanya pada tikus putih jantan galur wistar

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium dengan *rancangan post-test only control group design*. Subjek penelitian adalah 30 ekor tikus putih jantan galur wistar (Rattus norvegicus) berusia 2 bulan dengan berat badan 175–200 gram yang diperoleh dari Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada. Besar sampel tersebut diperoleh dari rumus Federer, (1955) didapatkan perhitungan minimal 9 tikus setiap kelompok dan untuk mengatasi *losses to follow up* digunakan rumus 1/(1-f) untuk mengkoreksi jumlah sampel, dimana f merupakan presentase sampel uji yang mati atau *drop out* yaitu sekitar 10%. Sampel dipilih dengan metode *consecutive* sampling yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dibagi secara acak menjadi tiga kelompok, masing-masing terdiri dari 10 ekor tikus: 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.

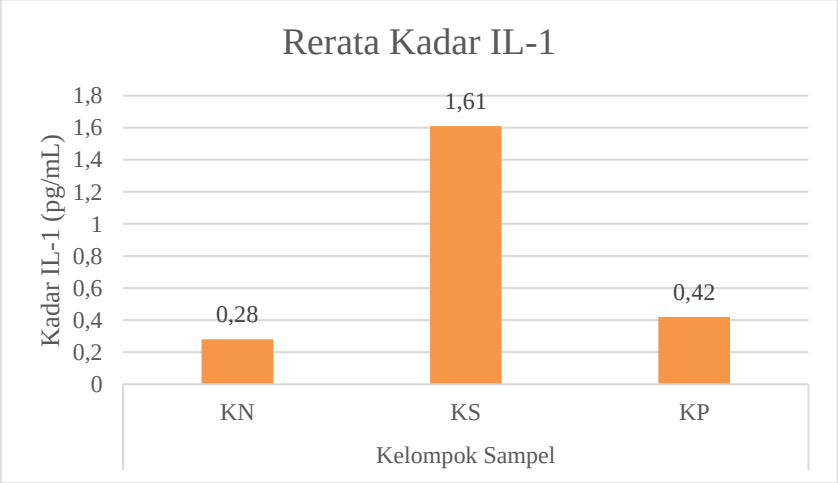
Astaxanthin yang digunakan berasal dari mikroalga Haematococcus pluvialis merek Natural MPL, sedangkan vitamin E menggunakan merek IPI. Kombinasi keduanya disuspensikan dalam aquades dan diberikan melalui sonde. Karagenan 1% dibuat dengan melarutkan 0,1 gram bubuk karagenan dalam NaCl fisiologis 0,9%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

Analisis data menggunakan SPSS *for Windows Version* 25 diawali uji normalitas *Shapiro–Wilk* dan uji homogenitas *Levene*. Data terdistribusi normal (p>0,05) namun tidak homogen (p<0,05), sehingga dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Tamhanes.*

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan di FK UNISSULA meliputi penyusunan proposal, penyiapan bahan, analisis data, serta di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) menggunakan 30 tikus putih jantan galur wistar yang dibagi acak menjadi tiga kelompok, masing-masing 10 ekor tikus: kelompok normal (pakan standar dan aquades), kelompok sakit (pakan standar, aquades, dan induksi karagenan 1%), serta kelompok perlakuan



Gambar 1.1 Rerata Kadar Interleukin-1 antar Kelompok

(pakan standar, aquades, kombinasi astaxanthin 0,72 mg/kgBB dan vitamin E 24,1 mg/kgBB secara oral, lalu diinduksi karagenan 1% setelah satu jam). Selama penelitian hewan uji tidak terdapat kematian atau drop out. Rerata kadar IL-1 tiap kelompok disajikan pada gambar 1.1

Hasil menunjukkan perbedaan kadar IL-1 antar kelompok, dengan rerata terendah pada kelompok normal (0,28 pg/mL), meningkat signifikan pada kelompok sakit (1,61 pg/mL), dan kembali menurun pada kelompok perlakuan (0,42 pg/mL). Temuan ini membuktikan bahwa induksi karagenan meningkatkan kadar IL-1, sedangkan kombinasi astaxanthin dan vitamin E menurunkan kadar IL-1 mendekati kelompok normal.

Analisis statistik diawali dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene*. Hasil menunjukkan data berdistribusi normal (p>0,05) namun tidak homogen (p<0,05), sehingga digunakan uji parametrik *One Way ANOVA*. Uji *One Way ANOVA* menunjukkan perbedaan signifikan kadar IL-1 antar kelompok p=0,000 (p<0,05). Hasil analisis ditampilkan pada Tabel 1.1. Analisis lanjut menggunakan *Post Hoc Tamhanes* untuk mengetahui uji beda antar kelompok secara spesifik sesuai dengan tabel 1.2.

Tabel 1.1. Hasil Analisa Uji Normalitas, Homogenitas, dan *One Way ANOVA*

	p-value		
Kelompok	*Shapiro Wilk*	*Levene*	*One Way Anova*
KN	0,938*	0,001	0,000
KS	0,882*		
KP	0,838*		

Keterangan : * = distribusi data normal

Tabel 1.2. Hasil Analisis Uji *Post Hoc Tamhanes*

Kelompok		*P value* *Pos Hoc Tamhanes*
Normal (KN)	Sakit (KS)	0,000*
	Perlakuan (KP)	0,000*
Sakit (KS)	Perlakuan (KP)	0,000*

Keterangan : * = Terdapat perbedaan signifikan pada semua pasangan kelompok

Hasil Uji *Post Hoc Tamhanes* pada tabel 1.2 menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara ketiga kelompok yang diteliti. Hasil pengujian memperlihatkan kadar IL-1 antara Kelompok Normal (KN), Kelompok Sakit (KS), dan Kelompok Perlakuan (KP) memiliki nilai *p*<0,05 yang menunjukkan perbedaan rerata yang bermakna.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukan bahwa rerata kadar IL-1 pada KS (1,61 pg/mL) lebih tinggi dibandingkan dengan KN (0,28 pg/mL) dengan perbedaan signifikan secara statistik (p<0,05) sehingga dapat disimpulkan bahwa induksi karagenan 1% efektif meningkatkan kadar IL-1 pada hewan uji KS. Peningkatan IL-1 menunjukkan adanya aktivasi respon inflamasi akut, yang umumnya terjadi sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap rangsangan pro-inflamasi (Maghfirah *et al*., 2023). Hal ini sejalan dengan penelitian Liu *et al*., (2023) dan Xiang *et al.*, (2023) bahwa pemberian karagenan akan menyebabkan inflamasi dengan berikatan pada TLR-4 sehingga mengaktifkan jalur NF-kB yang akan menghasilkan polarisasi sel inflamasi makrofag. Polarisasi makrofag dapat menghasilkan IL-1 secara langsung dan aktivasi jalur asam arakidonat. Jalur asam arakidonat akan menginduksi enzim siklooksigenase dan lipooksigenase. Enzim siklooksigenase mengeluarkan produk berupa prostaglandin dan protasiklin yang memicu terjadinya agregrasi leukosit dan menghasilkan IL-1.

Efek pemberian kombinasi astaxanthin dengan vitamin E dapat dilihat pada kelompok perlakuan (KP) yang memiliki rerata kadar IL-1 lebih rendah apabila dibandingkan kelompok sakit (KS) memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik dengan nilai p<0,05. Hal ini menandakan kombinasi astaxanthin dengan vitamin E pada penelitian ini memiliki potensi sebagai antiinflamasi dan antiioksidan serta sejalan dengan penelitian Rahmalia *et al*., (2024) bahwa astaxanthin yang berasal dari karotenoid sebagai antioksidan melalui donor elektron dari gugus hidroksil (OH) pada cincin iononnya, gugus tersebut dapat bereaksi dengan radikal bebas kemudian diubah menjadi produk yang lebih stabil sekaligus menghentikan pembentukan radikal bebas. Aktivitas astaxanthin tidak hanya terbatas pada penetralan ROS tetapi juga berperan dalam regulasi sinyal inflamasi. Astaxanthin pada proses inflamasi menghambat mediator inflamasi dengan inaktivasi NF-κB yang merupakan regulator utama eskpresi gen proinflamasi sehingga dapat menghambat ekspresi COX-2 yang menghasilkan prostaglandin dan prostasiklin serta menekan Interleukin-1 (Guo *et al*., 2021; Nair *et al*., 2023). Hal yang sama terjadi pada vitamin E dengan struktur *a-tocopherol* sebagai antioksidan mengurangi ROS melalui donor hidrogen dari gugus hidroksil (-OH) pada cincin fenolik ke radikal bebas ROS sehingga mengurangi atau mencegah kerusakan oksidatif dan radikal bebas tidak reaktif serta tidak dapat merusak sel (Devitasari, 2022). Vitamin E pada proses inflamasi mampu menekan jalur pensinyalan pro-inflamasi, seperti jalur NF-kB yang dapat menekan ekspresi COX-2 pada jalur siklooksigenase yang menghasilkan prostaglandin serta menekan IL-1 (Gardaneh *et al*., 2020; Nair *et al*., 2023). Studi Li *et al*., (2019) pada model hewan menunjukkan bahwa kombinasi astaxanthin dan *α-tocopherol* lebih efektif dalam menurunkan kadar TNF-α, IL-6, dan IL-1 dibanding pemberian tunggal, serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPx).

Hasil kadar IL-1 dari 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 IL-1 sebelum terjadinya inflamasi.

SIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa kombinasi astaxanthin dengan vitamin E memiliki efek antiinflamasi terhadap kadar Interleukin-1 (IL-1) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi karagenan. Rerata kadar IL-1 pada kelompok normal adalah 0,28 pg/mL, meningkat pada kelompok sakit yang diinduksi karagenan 1% menjadi 1,61 pg/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 0,42 pg/mL. Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok, yang menegaskan bahwa kombinasi astaxanthin dengan vitamin E mampu menekan peningkatan IL-1 akibat induksi karagenan.

SARAN

Pelaksanaan penelitian secara umum berjalan lancar, walaupun terdapat beberapa keterbatasan antara lain: hanya dilakukan pemeriksaan kadar IL-1 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 lain pada penelitian ini adalah kadar IL-1 pada penelitian ini tergantung pada ekspresi NF-kB dan ROS sehingga perlu dianalisis ekspresi NF-kB dan ROS pada penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

Maghfirah, A. I., Esa, T., & Bahrun, U., 2023, Memahami Interleukin 1 Beta Sebagai Sitokin Proinflamasi, *Medika Alkhairaat : Jurnal Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, 5(3), pp. 135–143.

Broderick, L. dan Hoffman, H.M., 2022, IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting, *Nature Reviews Rheumatology*, 18(8), pp. 448–463.

Devitasari, 2022, Peran Vitamin E pada Kulit, *Jurnal Klinik dan Riset Kesehatan*, 1(2), pp. 116–126. Available at: https://doi.org/10.11594/jk-risk.01.2.6.

Federer, 1955, Experimental Design: Theory dan Application', p. 1955.

Gardaneh M., Nayeri Z., Akbari P., Gardaneh M., T.H., 2020, Molecular Simulations Identify Target Receptor Kinases Bound by Astaxanthin to Induce Breast Cancer Cell Apoptosis, *Archives of Breast Cancer*, 7(2), pp. 72–82.

Germano B. C. C., Morais L. C. C., Neta F. I., Fernandes A. C. L., Pinheiro F. I., Rego A. C. M., Filho I. A., Azevedo E. P., Cavalcanti J. R. L. P., Guzen F. P., C.R.N., 2023, Vitamin E and Its Molecular Effects in Experimental Models of Neurodegenerative Diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13). Available at: https://doi.org/10.3390/ijms241311191.

Guo S., Guo L., Fang L., Yu M., Zhang L., You C., Wang X., Liu Y., H.C., 2021, Astaxanthin Protects against Early Acute Kidney Injury in Severely Burned Rats by Inactivating the TLR4/MyD88/NF-κB axis and Mpregulating Heme Oxygenase-1, *Scientific Reports*, 11(1), pp. 1–17.

Hidayat R., Suryana B. P. P., Wijaya L. K., Ariane A., Hellmi R. Y., Adnan., S., 2021, Indonesian Rheumatology Association (IRA) Recommendations for Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis, *Indonesian Journal of Rheumatology*, 13(1), pp. 322–443.

Kemenkes, 2018, Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf, *Lembaga Penerbit Balitbangkes*,p.hal156.Availableat:https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf.

Kumar V., Abbas. A. K., A.J.C., 2021, *Robbins Basic Pathology*. 10th edn, *Pathology (Philadelphia, Pa.)*. 10th edn. Elsevier.

Lala, M.D.T. dan 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), pp. 1279–1290.

Lee *et al*., 2023, Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging, *Immunity and Ageing*, 20(1), pp. 1–11

Liu J., Han X., Zhang T., Tian K., Li Z., L., 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.

Lopes *et al*., 2020, Molecular Basis of carrageenan-Induced Cytokines Production in Macrophages, *Cell Communication and Signaling*, 18(1), pp. 1–17.

Mamarimbing M. S., Putra I. G. N. A. D., S.E.I., 2020, Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tanaman Patah Tulang (Euphorbia tirucalli l.), *Jurnal MIPA*, 9(2), p. 60.

Nair A., Ahirwar A., Singh S., Lodhi R., Lodhi A., Rai A., Jadhav D. A., Harish, Varjani S., Singh G., Marchand J., Schoefs B., V. V., 2023, Astaxanthin as a King of Ketocarotenoids: Structure, Synthesis, Accumulation, Bioavailability and Antioxidant Properties, *Marine Drugs*, 21(3).

Novika D. S., Ahsanunnisa R., Y.D.F., 2021 Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.) Terhadap Penghambatan Denaturasi Protein, *Stannum : Jurnal Sains dan Terapan Kimia*, 3(1), pp. 16.

Rahmalia W., Adhitiyawarman, prayitno D. I., L.Y.N.B., 2024, Aktivitas Antioksidan Ekstrak Astaxanthin dari Limbah Kulit dan Kepala Udang Dogol (Metapenaeus ensis), *Jurnal Kelautan Tropis*, 27(2), pp. 380–390.

Widyarini S., Sugiyono., Kristianingrum Y. P., S.B., 2023, Karagenin sebagai Model Inflamasi pada Kulit Punggung Mencit: Gambaran Makroskopik dan Histopatologis, *Jurnal Sain Veteriner*, 41(1), p. 88.

Xiang, L. *et al.*, 2023, Ethanol extract of Paridis rhizoma attenuates carrageenan-induced paw swelling in rats by inhibiting the production of inflammatory factors, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), pp. 1–11.

Yokomiri R., Shirai T., Tsukiji N., Oishi S., Sasaki T., Takano K., S.-I.K., 2023, C-type Lectin-like Receptor-2 (CLEC-2) is a Key Regulator of Kappa-Carrageenan-Induced Tail Thrombosis Model in Mice, *Platelets*, 34(1).

Yu L., Luo R., Zhang Q., L.W., 2023, Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-1 Therapeutics in the Treatment

of Knee Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 18(1), pp. 1–16.

Zaffranin A. S. M., Ng S. F., Ng M. H., Hassan H., A.E., 2020, Pharmacology and pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to enhance bioavailability, *International Journal of Nanomedicine*, 15, pp. 9961–9974.