

**DAFTAR ISI**

Halaman	
HALAMAN SAMPUL DEPAN.....	ii
PERNYATAAN .....	iii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	v
UCAPAN TERIMAKASIH .....	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY.....	viii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG .....	xix
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan Penelitian .....	9
1.3.1 Tujuan Umum.....	9
1.3.2 Tujuan Khusus .....	9
1.4 Manfaat Penelitian .....	9
1.3.3 Manfaat Teoritis .....	9
1.3.4 Manfaat Praktis.....	10
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>11</b>
2.1 Cabai ( <i>Capsicum annuum</i> L. ) .....	11
2.1.1 Metabolisme Sekunder Capsaicin dan Biosintesisnya .....	12
2.1.2 Efek Farmakologi Capsaicin dan Peran Fitokimia .....	15
2.2 Mikotoksin Aflatoksin B1 .....	19
2.2.1 Sifat Fisik dan Kimiawi Aflatoksin sebagai Racun.....	23
2.2.2 Biosintesis Aflatoksin.....	26

2.2.3 Kejadian Mikotoksikosis pada Bahan Pangan dan Pakan .....	29
2.2.4 Kejadian Mikotoksikosis Melalui Rantai Makanan .....	32
2.2.5 Dampak Mikotoksin Pada Kesehatan Hewan dan Manusia .....	34
2.2.6 Organ Hepar dan Proses Biotransformasi Aflatoksin .....	35
2.2.7 Pencegahan dan Pengobatan Mikotoksin .....	40
2.2.8 Patogenesis dan <i>Signaling pathway</i> Kerusakan Hepar .....	45
2.3 <i>Reactive Oxygen Spesies</i> (ROS) dalam hepatoksin	
2.3.1 Peran ROS dalam hepatoksin dan hepatokarsinogenesis.....	54
2.3.2 Hepatoksin dan OS. ....	5
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL .....</b>	<b>56</b>
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	56
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	57
3.3 Hipotesis Penelitian .....	62
<b>BAB 4 MATERI DAN METODE .....</b>	<b>64</b>
4.1 Jenis dan Rancangan penelitian.....	64
4.1.1 Unit Eksperimental .....	65
4.1.2 Replikasi .....	65
4.1.3 Randomisasi .....	66
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel .....	66
4.2.1 Variabel Penelitian .....	66
4.2.2 Definisi Operasional Variable .....	67
4.3 Instrumen Penelitian .....	69
4.4 Bahan-bahan Penelitian .....	69
4.5 Lokasi Dan Waktu Penelitian .....	70
4.6 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data .....	70
4.6.1 Analisis In silico .....	70
a. Preparasi sampel.....	70
b. Prediksi protein target .....	71
c. Analisis interaksi protein.....	71
d. Pemodelan homologi.....	72
e. <i>Molecular Docking</i> .....	72
f. Interaksi protein-Ligan dan visualisasi molekuler.....	73
4.6.2 Perlakuan dan Pengujian pada Hewan Coba pada Analisis In vivo .....	73
4.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	74
4.8 Kerangka Operasional Penelitian.....	76
4.8.1 Kerangka Operasional Penelitian In silico .....	76
4.8.2 Kerangka Operasional Penelitian In vivo .....	77
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>78</b>
5.1 Hasil Pemberian AFB1 pada Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) terhadap Ekspresi AKT1 dan MAPK1 Secara In silico .....	78
5.1.1 Protein-protein Target Pengikatan AFB1 Pada Hepar Mencit .....	78
5.2 Hasil Pemberian Capsaicin pada Hepar Mencit diinduksi AFB1 secara In vivo.....	83
5.2.1 Pemeriksaan efek proteksi Capsaicin pada Hepar Mencit metode <i>Immunohistochemistry</i> (IHC) .....	83
5.2.2 Pemeriksaan efek proteksi Capsaicin pada Histopatologi Hepar Mencit .....	91
<b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>97</b>

6.1	Pemeriksaan Ligan-Protein Target pada Pemberian AFB1 pada Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) terhadap Ekspresi AKT1 dan MAPK1 secara In Silico.....	97
6.2	Pemeriksaan Efek Proteksi Capsaicin pada Ekspresi AKT1 dan MAPK1 Hepar Mencit Metode <i>Immunohistochemistry</i> (IHC).....	102
6.3	Pemeriksaan Efek Proteksi Capsaicin pada Histopatologi Hepar pada Mencit dengan Pewarnaan <i>Hematoxylin – Eosin</i> (HE).....	108
6.4	Efek Proteksi Capsaicin pada Ekspresi AKT1 dan MAPK1 Secara In vivo pada Hepar Mencit ( <i>Mus musculus</i> ).....	115
6.5	Kendala dan Temuan Baru enelitian.....	118
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>		<b>120</b>
7.1	Kesimpulan .....	120
7.2	Saran .....	120
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>121</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>139</b>

**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
2.1 Protein yang berperan dalam patogenesis Aflatoksin.....	28
5.1 Protein-protein target dari Aflatoksin B <sub>1</sub> pada <i>Mus musculus</i> .....	78
5.2 Hasil Uji Tambatan Molekuler antara protein target MAPK1 dan AKT1 dengan Capsaicin (CAP) dan Aflatoksin (AFB1) .....	80
5.3 Hasil analisis interaksi dengan melihat residu antara ligan uji dengan protein target .....	82
5.4 Rerata dan simpangan baku dari ekspresi AKT1 hepar mencit yang diinduksi AFB1 yang sebelumnya diberi CAP .....	84
5.5 Rerata dan simpangan baku dari ekspresi MAPK1 hepar mencit yang diinduksi AFB1 yang sebelumnya diberi CAP .....	87
5.6 Pemeriksaan efek proteksi Capsaicin pada jejas hepatic .....	92
5.7 Pemeriksaan efek proteksi Capsaicin pada jejas degenerasi .....	93
5.8 Pemeriksaan efek proteksi Capsaicin pada jejas kongesti .....	94

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Capsaicin (trans-8-metil-N-vanili-6-noneamida); C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> .....	12
2.2 Struktur Ligan Uji (Capsaicin).....	13
2.3 Garis besar mekanisme capsaicin regulasi sel, transduksi sinyal .....	17
2.4 Mekanisme capsaicin dalam regulasi sel pada beberapa organ .....	18
2.5 Alur aflatoksikosis pada manusia .....	22
2.6 Alur Biotransformasi Aflatoksin B <sub>1</sub> .....	24
2.7 Rantai terjadinya mikotoksin pada manusia dan hewan .....	31
2.8 Perkembangan histopatologis faktor pertumbuhan .....	46
2.9 Diagram skematik jalur transduksi sinyal HGF/c-MET .....	47
2.10 Jalur pensinyalan yang diinduksi oleh MET.....	49
2.11 Strategi penargetan signaling faktor pertumbuhan hepatosit (HGF)/c- MET .....	50
2.12 Jalur pensinyalan dan target obat potensial menghambat Hepatokarsinogenesis.....	52
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	56
4.1 Rancangan Penelitian.....	64
4.2 Kerangka Operasional Penelitian In silico.....	76
4.3 Kerangka Operasional Penelitian In vivo .....	77
5.1 Visualisasi interaksi ligan uji Capsaicin (CAP) ditandai dengan warna merah dan Aflatoksin (AFB <sub>1</sub> ) ( <i>intervening</i> ) ditandai dengan warna biru dengan protein target AKT1, keduanya berikatan bersama-sama pada <i>binding site/cavity</i> yang sama.....	80
5.2 Visualisasi interaksi ligan uji Capsaicin (CAP) ditandai dengan warna merah dan Aflatoksin (AFB <sub>1</sub> ) ( <i>intervening</i> ) ditandai dengan warna biru dengan protein target MAPK1/ERK, berikatan pada <i>binding site/cavity</i> yang sama .....	81
5.3 Residu Asam Amino dari protein target AKT1 dengan ligan uji Capsaicin (CAP) yang berwarna merah dan Aflatoksin (AFB <sub>1</sub> ) yang berwarna biru sebagai kontrol. ....	82

5.4 Residu asam amino dari protein target MAPK1/ERK dengan ligan uji Capsaicin (CAP) yang berwarna merah dan Aflatoksin (AFB1).....	83
5.5 Diagram rerata ( <i>mean</i> ) $\pm$ <i>standart error</i> ekspresi AKT1 Hepatosit Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) setelah pemberian Capsaicin (0,3 mg/0,5 ml) dan diinduksi AFB1 (0,1 mg/0,5 ml) dengan perbedaan antara kelompok untuk signifikansi statistik.....	85
5.6 Ekspresi AKT1 Hepatosit Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) pemberian Capsaicin (0,3 mg/0,5 ml) dan diinduksi AFB1 (0,1 mg/0,5 ml). Pewarnaan <i>immunohistochemistry</i> dengan perbesaran 400X; Mikroskop Nikon H600L; Kamera DS Fi2 300 megapixel.....	86
5.7 Diagram rerata ( <i>mean</i> ) $\pm$ <i>standart error</i> ekspresi MAPK1 Hepatosit Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) setelah pemberian Capsaicin (0,3 mg/0,5 ml) dan diinduksi AFB1 (0,1 mg/0,5 ml) dengan perbedaan antara kelompok untuk signifikansi statistik.....	88
5.8 Ekspresi MAPK1 Hepatosit Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) pemberian Capsaicin (0,3 mg/0,5 ml) dan diinduksi AFB1 (0,1 mg/0,5 ml). pewarnaan <i>immunohistochemistry</i> dengan perbesaran 500X; Mikroskop Nikon H600L; Kamera DS Fi2 300 megapixel.....	89
5.9 Diagram data rata-rata ( <i>mean</i> ) $\pm$ <i>standart error</i> pada pengamatan Jejas Hepatik (A, B, dan C). Hepatosit Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) setelah pemberian Capsaicin (0,3 mg/0,5 ml) dan diinduksi AFB1 (0,1 mg/0,5 ml) dengan perbedaan antara kelompok untuk signifikansi statistik.....	92
5.10 Histologis Hepar Mencit Pasca pemberian Capsaicin dan Induksi AFB1 Pewarnaan <i>Hematoxylin Eosin</i> (HE) .....	93

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran	Halaman
1. Keterangan Kelaikan Etik.....	139
2. Pemakaian Dosis Hewan Coba.....	140
3. Data Skor Ekspresi.....	141
4. Data Skor dan Ranking AKT-1.....	143
5. Analisis Statistik AKT_1.....	144
6. Analisis Statistik 1 Kruskal-Wallis & Mann-Whitney Test.....	146
7. Data Skor dan Ranking MAPK-1.....	152
8. Analisis Statistik MAPK_1.....	153
9. Data Skor Jejas Hepatik.....	155
10. Data Skor dan Ranking Nekrosis.....	158
11. Analisis Statistik Skor Nekrosis.....	159
12. Data Skor dan Ranking Degenerasi.....	161
13. Analisis Statistik Degenerasi.....	162
14. Data Skor dan Ranking Kongesti.....	164
15. Analisis Statistik Kongesti.....	165
16. Analisis Statistik 2 Kruskal-Wallis & Mann-Whitney Test.....	167
17. Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	173
18. Tabel Skor Jejas Hepatik.....	174
19. Dokumentasi Penelitian.....	175
20. <i>Certificate of Analysis</i> Capsaicin.....	178
21. <i>Certificate of Analysis</i> AFB1.....	179
22. Pemeriksaan Ekspresi target AKT1 dan MAPK1.....	180
23. Pembuatan Sediaan Histopatologi.....	182
24. Daftar Publikasi sebagai <i>First Author</i> Selama Studi S3.....	184
25. Daftar Publikasi sebagai <i>Co-Author</i> Selama Studi S3.....	186
26. <i>Peer-reviewed Official Certificate</i> .....	187

**SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG**

CAP	= Capsaicin
AFB1	= Aflatoxin B1
LOPs	= Lipid Oxidase Peroxida
NOXs	= Nicotinamide Adenine Dinucleotida Phosphate (NADPH) oxidase
IHC	= Immunohistochemical
HE	= Hematoxylin Eosin
PyMOL	= Phyton Molecule
BLAST	= Basic Local Alignment Search Tool
USAID	= United States Agency for International Development
IARC	= International Agency for Research on Cancer
FAO	= Food and Agriculture Organization
MFO	= Mixed Function Oxygenase
AKT1	= Alpha Kinase Threonin 1 (RAC-alpha serine/threonine protein Kinase1)
Ras	= Rat sarcoma virus
Raf	= Rapidly accelerated fibrosarcoma
MEK	= Mitogen activated protein kinase kinase
ERK	= Extracellular signal regulated kinase
MAPK	= Mitogen-activated protein kinase
ppb	= Parts per billion
mTOR	= Mammalian Target of Rampamysin
SDS-PAGE	= Sodium Dodecyl Sulfate- Polyacrylamide Gel Elektroforesis
PEG	= Polyethileneglycol
DNA	= Deoxyribonucleic acid
PCR	= Polymerase Chain Reaction
EGF	= Epidermal growth factor
TGF	= Transformation growth factor
IGF	= Insulin-like growth factor
VEGF	= Vascular endothelial growth factor
FGF	= Fibroblast growth factor
PDGF	= Platelet-derived growth factor