

TESIS

**EFEK PEMBERIAN CAPSAICIN
TERHADAP EKSPRESI CASPASE 3 DAN KADAR HSP27
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI BENZOPYRENE**



Oleh:
Faruk Rokhman Ardi Putra
NIM 091924353004

**PROGRAM STUDI IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**EFEK PEMBERIAN CAPSAICIN
TERHADAP EKSPRESI CASPASE 3 DAN KADAR HSP27
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI BENZOPYRENE**

Oleh:
Faruk Rokhman Ardi Putra
NIM 091924353004

**PROGRAM STUDI IMUNOLOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**EFEK PEMBERIAN CAPSAICIN
TERHADAP EKSPRESI CASPASE 3 DAN KADAR HSP27
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI BENZOPYRENE**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Immunologi
Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh:
Faruk Rokhman Ardi Putra
NIM 091924353004

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS BERJUDUL
“EFEK PEMBERIAN CAPSAICIN
TERHADAP EKSPRESI CASPASE 3 DAN KADAR HSP27
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI BENZOPYRENE”

TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 25 Oktober 2022

Oleh:

Pembimbing Ketua



Dr. Rebekah Y. Setiabudi, dr., M.Si.
NIP. 196606061997022001

Pembimbing Kedua



Dr. Anis Irmawati, drg., M.Kes., PBO.
NIP. 197405271999032002

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Program Immunologi



Prof. Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes., SpPMM.(K).
NIP. 196106071987032005

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis Berjudul “Efek Pemberian Capsaicin Terhadap Ekspresi Caspase 3 dan Kadar HSP27 Pada Tikus yang Diinduksi Benzopyrene” Telah Disetujui dan dinilai oleh Panitia Penguji pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Pada Tanggal: 10 Oktober 2022

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M. Kes., SpPMM.(K).

Anggota : 1. Dr. Rebekah J Setiabudi, dr, M.Si.

2. Dr. Anis Irmawati, drg., M. Kes., PBO.

3. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M. Kes.

4. Dr. Pudji Lestari, dr., M. Kes.

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Faruk Rokhman Ardi Putra

NIM : 091924353004

Program Studi: Magister Immunologi

Judul tesis : Efek Pemberian Capsaicin Terhadap Ekspresi Caspase 3 dan Kadar HSP27 Pada Tikus yang Diinduksi Benzopyrene

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga

Surabaya, Oktober 2022



METERAI
TEMPEL
10000
008BAAKX066360567
Faruk Rokhman Ardi Putra
091924353004

KATA PENGANTAR

Seraya mengucapkan Alhamdulillahirobilalamin, segala puji dan syukur saya haturkan ke hadirat Allah Subhanahu wa ta'ala karena kalua bukan atas karunia dan kehendak-Nya Tesis dengan judul “Efek Pemberian Capsaicin Terhadap Ekspresi Caspase 3 dan Kadar HSP27 Pada Tikus yang Diinduksi Benzopyrene” dapat diselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dan mendukung dalam merampungkan penulisan karya ilmiah ini, diantaranya:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar di program studi imunologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga
2. Prof. Badri Munir Sukoco, S.E., MBA., Ph.D selaku dekan Direktur Sekolah Pasca Sarjana Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar di program studi imunologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga
3. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M. Kes., SpPMM.(K). selaku Koodinator Program Studi (KPS) S2 Magister Imunologi Universitas Airlangga sekaligus tim penguji yang telah membantu dan memberikan kesempatan untuk belajar banyak di program studi imunologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Airlangga
4. Almarhumah Prof. Dr. Jenny Sunariani, drg., M.S., AIFM., PBO. selaku pencetus ide dari penelitian ini

5. Dr. Rebekah J Setiabudi, dr, M.Si. selaku dosen pembimbing pertama yang telah mencurahkan segenap waktu, ilmu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, arahan, masukan serta solusi selama penyusunan proposal serta laporan tesis ini
6. Dr. Anis Irmawati, drg., M. Kes., PBO. dosen pembimbing pertama yang telah mencurahkan segenap waktu, ilmu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, arahan, masukan serta solusi selama penyusunan proposal serta laporan tesis ini
7. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M. Kes. selaku dosen penguji yang telah membantu penulis dalam membaca preparat serta memberikan arahan, kritik dan saran mengenai penelitian yang telah dilakukan oleh penulis
8. Dr. Pudji Lestari, dr., M. Kes. selaku dosen penguji yang memberikan arahan, kritik dan saran mengenai penelitian yang telah dilakukan oleh penulis
9. Bapak Sunardi dan Ibu Sunyi Lestari yang merupakan Orang Tua penulis. Orang tua terhebat dan selalu tahu cara terbaik untuk menguatkan dan memberikan semangat pada kondisi apapun.
10. Fatkhur Rokhman Ardi putra selaku adik penulis yang bisa menjadi Suporting system dan sahabat dari penulis selama masa pandemic berlangsung. Semoga jalanmu selalu dilancarkan dalam menggapai cita – cita.
11. Farchanah Noor Fitroh atas berbagai macam kontribusinya dalam membantu menyelesaikan penulisan tesis ini
12. Teman - teman dari PT Pahamify dan segala pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah banyak membantu penulis dalam membangkitkan semangat penulis ketika pandemic berlangsung

masih banyak kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki, oleh karena itu diharapkan kritik dan saran untuk membangun kesempurnaan karya ini. Semoga karya ini dapat bermanfaat.

Surabaya, 25 Oktober 2022

Penulis

RINGKASAN

Efek Pemberian Capsaicin Terhadap Ekspresi Caspase 3 dan Kadar HSP27 Pada Tikus yang Diinduksi Benzopyrene

Kanker Gastrointestinal (GI) merupakan salah satu jenis kanker yang berkembang pada sepanjang saluran pencernaan (esofagus - anus). Sampai saat ini, diperkirakan ada 4,8 juta kasus baru dan 3,4 juta kasus kematian yang disebabkan oleh kanker GI. Salah satu senyawa polutan yang berperan dalam pembentukan kanker GI adalah *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs). Benzopyrene (BAP) termasuk kedalam anggota PAH yang telah diketahui bersifat karsinogenik. BAP mampu membentuk tumor pada semua spesies hewan coba termasuk kadal air, mencit, tikus, hamster, new guinea pig, kelinci, bebek dan monyet. Oral administrasi menggunakan BAP pada mencit dan tikus dapat menyebabkan terbentuknya tumor pada limpa, paru - paru, forestmach liver, esofagus, lidah dan jaringan hematopoietic.

Secara lokal, BAP bersama dengan cytochrome P450 (CYP) dependent monooxygenases dan epoxide hydrolase (EH) mampu membentuk senyawa yang bersifat karsinogenik yaitu (7,8-dihydroxy-9,10-oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene (BaPDE). BaPDE mampu menyebabkan terjadinya mutasi pada kromosom yang berakibat pada terganggunya proses homeostasis dari sel. Exposure agen karsinogenik dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan terganggunya fungsi dari *tumor suppressor gene* P53. Jika kerusakan ini berlanjut secara berkelanjutan maka sel akan mengalami kerusakan secara permanen. Sel mampu menghindari kemungkinan ini apabila mampu mengaktifkan mekanisme "DNA repair" sekaligus menstimulasi apoptosis.

Hasil metabolisme dari BAP berupa BaPDE dapat menyebar keseluruh tubuh dan menyebabkan terbentuknya tumor di bagian yang sulit diprediksi. Dalam proses ini, HSP27 berperan menjaga kestabilan dan menahan sel dari kecaman apoptosis. Peningkatan ekspresi dari HSP27 dalam darah juga ditemukan pada ovarium kanker. Peningkatan kadar konsentrasi dari protein ini dalam darah kemungkinan besar berhubungan dengan metastasis dari sel kanker menuju ke jaringan maupun organ lainnya.

Capsaicin mempunyai aktivitas antiproliferasi pada sel kanker. Senyawa ini mampu menginduksi kematian sel dengan peningkatan reactive oxygen species (ROS) yang mempengaruhi permeabilitas matriks mitokondria. Capsaicin diketahui mampu menginduksi kematian sel melalui peningkatan ROS khususnya nitric oxide. Aktivitas ROS dapat mengganggu permeabilitas dari membran mitokondria dan juga faktor transkripsi seperti NF- κ B dan STATS. Kondisi ini mengakibatkan mitokondria melepaskan faktor proapoptosis seperti Bcl-2, bax, cytochrome c. Tahap akhir apoptosis melalui jalur ini ditandai dengan kehadiran dari caspase 3.

Penelitian ini merupakan uji eksperimental laboratorium yang menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar sebagai model kanker. Hewan coba kemudian dibagi dalam 3 kelompok penelitian, yaitu K0 yaitu kelompok hewan coba sehat tanpa diinduksi BAP peroral dan tanpa injeksi ekstrak capsaicin, K1 yaitu kelompok hewan coba yang diinduksi BAP dan tanpa pemberian capsaicin, dan K2 yaitu kelompok hewan coba yang diinduksi dan pemberian capsaicin.

Dosis BAP yang digunakan untuk sonde peroral adalah 2,67mg/Kg berat badan yang dilarutkan dalam olive oil. Ekstrak Capsaicin yang digunakan untuk sonde peroral adalah 5 mg/kg berat badan dilarutkan dalam PBS 1% DMSO. Pengamatan kadar dari HSP27 dilakukan dengan metode ELISA sedangkan pengamatan ekspresi dari caspase 3 di usus halus dilakukan dengan menggunakan metode IHC.

Hasil dari analisis menggunakan uji statistic oneway anova menunjukan bahwa tidak terdapat bedanya pada variabel HSP27 dengan p-value 0,858 ($p > 0,05$). Sedangkan, pada variabel Caspase 3 terdapat beda nyata dengan p value $< 0,0001$ ($P < 0,05$). Uji Fisher LSD dilakukan sebagai uji pada ekspresi caspase 3 menunjukan adanya perbedaan pada kelompok perlakuan K0 dan K1 serta K1 dan K2. Ekspresi caspase 3 pada kelompok perlakuan K0 dan K2 tidak berbeda.

Hasil pada penelitian ini menunjukan bahwa kadar HSP27 pada K0 memiliki rerata kadar 12,559 dengan SD $\pm 4,938$, K1 memiliki rerata kadar 13,355 dengan SD $\pm 3,077$ dan K2 memiliki kadar HSP27 12,688 dengan SD 1,969. Jumlah sel yang menunjukan ekspresi caspase 3 pada K0 sebanyak 2 sel dengan SD $\pm 0,69$, K1 sebanyak 8 sel dengan SD $\pm 0,53$ dan K2 sebanyak 2 sel dengan SD $\pm 0,76$.

Berdasarkan analisis data yang telah dilakukan pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian capsaicin bisa memperbaiki jaringan sel usus dan menurunkan ekspresi HSP27 pada plasma darah setelah dipapar dengan menggunakan BAP.

SUMMARY

Effects of Capsaicin on Caspase 3 Expression and HsSP27 Levels in an Animal Models (*Rattus norvegicus*) Induced by Benzopyrene

Gastrointestinal (GI) cancer is a type of cancer that develops along the digestive tract (oesophagus - anus). There are an estimated 4.8 million new cases and 3.4 million deaths caused by GI cancer. One of the pollutant compounds that play a role in the formation of GI cancer is Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Benzopyrene (BAP) is a member of PAH known to be carcinogenic. BAP can form tumors in all experimental animal species, including newts, mice, rats, hamsters, guinea pigs, rabbits, ducks, and monkeys. Oral administration of BAP in mice and rats can cause tumors in the spleen, lung, forest mackerel, esophagus, tongue, and hematopoietic tissues.

Locally, BAP triggered by cytochrome P450 (CYP) dependent monooxygenases and epoxide hydrolase (EH) can form carcinogenic compounds, namely (7,8-dihydroxy-9,10-oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene (BaPDE). BaPDE is capable of causing mutations in chromosomes that result in disruption of the homeostatic process of cells. Exposure to carcinogenic agents in the long term will disrupt the function of the tumor suppressor gene P53. Cells can avoid this possibility if they can activate the "DNA repair" mechanism and stimulate apoptosis.

Metabolism of BAP in the form of BaPDE can spread throughout the body and cause tumors in areas that are difficult to predict. In this process, HSP27 plays a role in maintaining stability and restraining cells from apoptosis. Increased expression of HSP27 in the blood was also found in ovarian cancer. An increase in the concentration of this protein in the blood is most likely associated with metastasis from cancer cells to other tissues and organs.

Capsaicin has antiproliferative activity in cancer cells by inducing death signals through the apoptotic pathway. This compound can induce cell death by increasing reactive oxygen species (ROS), affecting mitochondrial matrix permeability. Capsaicin induces cell death by increasing ROS, especially nitric oxide. ROS activity can interfere with the mitochondrial membrane's permeability and transcription factors such as NF- κ B and STATS. This condition causes mitochondria to release proapoptotic factors such as Bcl-2, Bax, and cytochrome c. The presence of caspase 3 characterizes the final stage of apoptosis through this pathway.

This research is an experimental laboratory test using white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain as a cancer model. The experimental animals were then divided into three research groups, namely K0, which is a group of healthy

experimental animals without induced BAP orally. Without an injection of capsaicin extract, K1 is a group of experimental animals induced by BAP and without capsaicin administration, and K2 is a group of experimental animals that were induced and given capsaicin.

The dose of BAP used for oral administration is 2.67 mg/Kg body weight dissolved in olive oil. Capsaicin extract used for oral administration is 5 mg/kg body weight dissolved in PBS 1% DMSO. Observation of the levels of HSP27 was carried out using the ELISA method. In contrast, the observation of caspase 3 in the small intestine was carried out using the IHC method.

The analysis using the one-way ANOVA statistical test showed no significant difference in the HSP27 variable with a p-value of 0.858 ($p > 0.05$). Meanwhile, in caspase 3, there is a significant difference with a p-value < 0.0001 ($P < 0.05$). Fisher's LSD test was carried out on the caspase 3, showing differences in the treatment groups K0 and K1 and K1 and K2. The expression of caspase 3 in the treatment groups K0 and K2 were not different.

The results of this study indicate that the HSP27 level in K0 has a mean level of 12.559 with an SD of ± 4.938 , K1 has an average level of 13.355 with an SD of ± 3.077 and K2 has an HSP27 level of 12.688 with an SD of 1.969. The number of cells showing caspase 3 in K0 was 2 cells with SD ± 0.69 , K1 was 8 cells with SD ± 0.53 , and K2 was 2 cells with SD ± 0.76 .

Based on the data analysis carried out in this study, it can be concluded that the administration of capsaicin can improve intestinal cell tissue and reduce the expression of HSP27 in blood plasma after exposure to BAP.

ABSTRAK

Efek Pemberian Capsaicin Terhadap Ekspresi Caspase 3 dan Kadar HSP27 Pada Model Tikus yang Diinduksi dengan Benzopyrene

Faruk Rokhman Ardi Putra

Kanker Gastrointestinal (GI) merupakan salah satu jenis kanker yang berkembang pada sepanjang saluran pencernaan (esofagus - anus). Sampai saat ini, diperkirakan ada 4,8 juta kasus baru dan 3,4 juta kasus kematian yang disebabkan oleh kanker GI. Salah satu senyawa polutan yang berperan dalam pembentukan kanker GI adalah *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs). Benzopyrene (BAP) termasuk kedalam anggota PAH yang telah diketahui bersifat karsinogenik. Secara lokal, BAP bersama dengan cytochrome P450 (CYP) dependent monooxygenases dan epoxide hydrolase (EH) mampu membentuk BaPDE yang bisa merusak fungsi dari tumor supresor gen (p53). Kerusakan ini akan menyebabkan sel kehilangan kemampuan dalam berapoptosis. Hasil metabolisme dari BAP berupa BaPDE dapat menyebar keseluruh tubuh dan menyebabkan terbentuknya tumor di bagian yang sulit diprediksi. Dalam proses ini, HSP27 berperan dalam menjaga kestabilan dan menahan sel dari cekaman apoptosis. Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan pemberian capsaicin dapat meningkatkan ekspresi caspase 3 dan menurunkan kadar HSP27 pada model kanker tikus *Rattus norvegicus*. Penelitian ini merupakan uji eksperimental laboratorium yang menggunakan tikus putih galur wistar sebagai hewan model. Penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu K0 (normal), K1 (perlakuan BAP dan tanpa capsaicin), dan K2 (perlakuan BAP dan capsaicin). Kadar HSP27 diperiksa dengan metode elisa sedangkan ekspresi dari caspase 3 diamati dengan pewarnaan Imunohistokimia Terdapat perbedaan signifikan pada ekspresi caspase 3 ($p < 0,5$). Tidak terdapat perbedaan kadar HSP27 ($p = 0,858$).

Kata kunci: Benzopyrene, capsaicin, caspase 3, HSP27

ABSTRACT

Effects of Capsaicin on Caspase 3 Expression and HSP27 Levels in an Animal Models (*Rattus norvegicus*) Induced by Benzopyrene

Faruk Rokhman Ardi Putra

Gastrointestinal (GI) cancer is a type of cancer that develops along the digestive tract (oesophagus - anus). There are an estimated 4.8 million new cases and 3.4 million deaths of these case. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are One of the pollutant compounds that play a role in the formation of GI cancer. Benzopyrene (BAP) is a member of PAH, which is known to be carcinogenic. Locally, BAP, together with cytochrome P450 (CYP) dependent monooxygenases and epoxide hydrolase (EH), can form BaPDE, which can impair the function of the tumor suppressor gene (p53). This damage will cause cells to lose their ability to apoptosis. Metabolism of BAP in the form of BaPDE can spread throughout the body and cause tumors in areas that are difficult to predict. In this process, HSP27 plays a role in maintaining stability and holding cells from apoptotic stress. This study aimed to prove that capsaicin can increase caspase 3 expression and reduce HSP27 levels in the *Rattus norvegicus* rat cancer model. This research is an experimental laboratory test using white rats of the Wistar strain as an animal model. This study was divided into three groups, namely K0 (standard), K1 (BAP treatment and without capsaicin), and K2 (BAP treatment and capsaicin). The levels of HSP27 were examined by the ELISA method, while the expression of caspase 3 was observed by immunohistochemical staining. There was a significant difference in the expression of caspase 3 ($p < 0,5$). There was no difference in the HSP27 ($p = 0.858$).

keyword: Benzopyrene, capsaicin, caspase 3, HSP27

DAFTAR ISI

Halaman Sampul Luar	i
Halaman Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar	iii
Persetujuan	iv
Penetapan Panitia Ujian	v
Pernyataan Orisinalitas	vi
Kata Pengantar	vii
Ringkasan	x
Summary.....	xii
Abstrak.....	xiv
Abstract.....	xv
Daftar Isi	xvi
Daftar Tabel.....	xix
Daftar Gambar	xx
Daftar Lampiran	xxii
Daftar Singkatan	xxiii

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Siklus sel dan kanker	7
2.2 Sel Kanker.....	10
2.3 Karsinogenik	11
2.4 Benzopyrene	14
2.5 Jalur Kematian Sel Normal dan Kanker	16
2.6 Caspase 3	21
2.7 Heat Shock Protein (HSP).....	23
2.8 Heat Shock Protein 27 (HSP27)	25
2.9 Jaringan Usus	26
2.10 Capsaicin.....	28
2.11 Rattus norvegicus sebagai hewan coba.....	30
2.12 Imunohistokimia	33
2.13 Enzyme Link Immunoassay (ELISA).....	34

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual.....	38
3.2 Keterangan Kerangka Konsep	39
3.3 Hipotesis Penelitian	40

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancang Penelitian	41
4.2 Populasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.....	42
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	43

4.4 Bahan Penelitian	46
4.5 Instrumen Penelitian	46
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	47
4.7 Prosedur Pengumpulan Data.....	47
4.8 Bagan Kerangka Operasional.....	48
4.9 Analisis Data	56
 BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA	
5.1 Data Penelitian	57
5.2 Analisis dan Hasil Penelitian	58
 BAB 6 PEMBAHASAN	
Pembahasan.....	61
 BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	68
7.2 Saran	68
 DAFTAR PUSTAKA.....	69
 LAMPIRAN.....	77

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Definisi Operasional variabel.....	44
Tabel 5.3 Uji Beda dengan Menggunakan oneway Anova pada ketiga kelompok perlakuan	58
Tabel 9.1 berat badan tikus pada 3 kelompok sebelum perlakuan BAP	79
Tabel 9.2 berat badan tikus pada 3 kelompok sebelum perlakuan BAP	80
Tabel 9.3 Persamaan Gradien kurva standar	82
Tabel 9.4 Kadar HSP pada Plasma darah Tikus	82
Tabel 9.5 Tabel Pengamatan IHC dan HE	84
Tabel 9.6 Uji Normalittas Shapiro-Wilk dan Kolmogorov-Smirnov	85
Tabel 9.7 Uji Homogenitas	85
Tabel 9.8 Distribusi statistik	86
Tabel 9.9 Uji beda menggunakan Oneway Anova.....	86
Tabel 9.10 Normalittas Shapiro-Wilk dan Kolmogorov-Smirnov Caspase 3.....	87
Tabel 9.11 Uji Homogenitas Caspase 3	87
Tabel 9.12 Uji beda Caspase 3 menggunakan Oneway Anova	88
Tabel 9.13 Uji LSD Ekpresi Caspase 3.....	88

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Regulasi protein pada siklus sel (Angius <i>et al.</i> , 2020).....	8
Gambar 2.2 Apoptosis sel jalur ekstrinsik dan intrinsik (Nair <i>et al.</i> , 2014)	21
Gambar 2.3 Peran caspase 3 pada proses apoptosis (Chen and Li, 2017)	22
Gambar 2.4 Peran dari HSP pada kanker (Das <i>et al.</i> , 2019).....	24
Gambar 2.5 Fungsi HSP27 (Choi <i>et al.</i> , 2019)	25
Gambar 2.6 Mekanisme proteksi tumor Hsp27 (O’callaghan-sunnol and gabbai, 2007)	26
Gambar 2.7 Cross sectional usus halus (villi (outline hijau) Crypts (Outlines biru). (King, 2022).	27
Gambar 2.8 Struktur capsaicin (Morales-Martinez <i>et al.</i> , 2016)	28
Gambar 2.9 Perbedaan antara tikus dan mencit (rat behavior.org, 2021).....	31
Gambar 2.10 Pembagian sistem kerja ELISA (researchgate).....	36
Gambar 3.1 Bagan kerangka konseptual.....	38
Gambar 4.1 Post-test group control design.....	41
Gambar 4.2 Kurva Standar dari HSP27 Plasma darah.....	48
Gambar 4.3 Alur Penelitian Tesis	55
Gambar 5.1 Data Penelitian (A) HSP27 dan (B) Caspase 3	57
Gambar 5.2 Perbandingan rerata kadar HSP27 pada plasma darah tikus	59
Gambar 5.3 Ekspresi Caspase 3 pada jaringan Usus Tikus pada 3 kelompok perlakuan K0, K1, dan K2. Ekspresi dari caspase 3 ditunjuk dengan menggunakan tanda panah.....	59
Gambar 5.4 Perbandingan ekspresi Caspase pada ketiga kelompok perlakuan....	60

Gambar 9.1 Ethical Clearance.....	77
Gambar 9.2 Surat Keterangan Ekstrak.....	78
Gambar 9.3 Kurva Standar Elisa.....	82

DAFTAR LAMPIRAN

9.1	Sertifikat Etik.....	77
9.2	Surat Ekstrak Capsicum.....	78
9.3	Hasil Penelitian.....	79
9.3.1	Perhitungan Dosis per oral BAP.....	79
9.3.2	Perhitungan Dosis per oral Capsaicin.....	80
9.3.3	Kurva normal dan pembacaan hail Elisa HSP27	82
9.3.4	Hasil Pembacaan HE dan IHC Reseach Center (RC) FKG.....	84
9.4	Uji statistika.....	85
9.4.1	Kadar HSP27 dalam Plasma	85
1.	Uji Normalitas kadar HSP27	85
2.	Uji Homogenitas HSP27.....	85
3.	Uji Distribusi statistik HSP27	86
4.	Uji parametrik HSP27	86
9.4.2	Ekspresi Caspase 3 pada Usus Halus.....	87
1.	Uji Normalitas Ekspresi Caspase 3.....	87
2.	Uji Homogenitas Ekspresi Caspase 3	87
3.	Uji Parametrik Caspase 3 – Oneway annova	88
4.	Uji Fisher LSD.....	88

DAFTAR SINGKATAN

AhR	: Aryl Hydrocarbon Receptor
AIF	: Apoptosis Induced Factor
AiP	: Apoptosis-Induces Proliferation
APAF1	: Apoptosis Protease Activating Factor 1
Apaf1-1	: Apoptosis Factor 1
AP1	: Activator Protein 1
ARNT	: Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator
ATP	: Adenosine Tri Phosphate
BAP	: Benzopyrene
BaPDE	: 7,8-dihydroxy-9,10-oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene
CARD	: Caspase Recruitment Domain
Caspase	: Cysteine Aspartyl-Specific Proteases
CBC	: Crypt Base Columnar
CDK	: Cyclin Dependent-kinase
CKI	: CDK Inhibitor
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CyP1A1	: Cytochrome P 450 1A1
Cyt-C	: Cytochrome C
DAMPs	: Damage Associated Molecular Patterns
DD	: Death Domain
DISC	: Death-Inducing Signalling Complex
DMSO	: Dimethyl Sulfoxide

DNA	: deoxyribonucleic acid,
ELISA	: Enzyme Linked Immunoassay
FADD	: Fas Associated Death Domain
FITC	: Fluorescence Isothiocyanate
G phase	: Fase Gap
G0	: Gap 0
GI tract	: Gastrointestinal Tract
HSF	: Heat Shock Factor
HSP	: Heat Shock Protein
HSP27	: Heat Shock Protein 27
IAP	: Inhibitor of Apoptosis
IGF-1	: Insulin Growth Factor-1
IHC	: Immunohistochemical
IL- β	: Interleukin- β
IP3	: Inositol Triphosphate
iPLA2	: phospholipase A2
JNK	: c-Jun NH2-terminal kinase
LSD	: Least Significance Different
M phase	: Fase Mitosis
MMP9	: Matrix Metalloproteinase-9
MnSOD	: Superoxide Scavenger
MOMP	: Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization
NaOH	: Natrium Hydroxide
NF- κ B	: Nuclear Factor-Kappa B

OH-PAH	: Mono Hydroxylated
PAH	: Polycyclic Aromatic Hydrocarbon
PAHs	: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
PAMPs	: Pathogen Associated Molecular Patterns
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PCK	: Protein C Kinase
PGE2	: Prostaglandin E2
PKC δ	: Protein Kinase C Family
RB	: Retinoblastoma
RE	: Reticulum Endoplasm
RIP3	: Protein Kinase
RNA	: Ribonucleic Acid
ROS	: Reactive Oxygen Species
RTKs	: Receptor Tyrosine Kinase
S Phase	: Fase Sintesis
sHSP	: Small Heat Shock Protein
SIRT1	: Sirtuin-1
STAT3	: Signal Transducer and Activator Of Transcription 3
T2R8	: Taste Receptor
TCDD	: Tetrachlorodibenzo-P-Oxidant
TGF	: Transforming Growth Factor
TGF- β	: Transforming Growth Factor-B
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TNFR	: Tumor Necrosis Factor Receptor

TNF- α	: Tumor Necrosis Factor-A
TRPV-1	: Transient Receptor Potential Vanilloid 1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF-A	: Vascular Endothelial Growth Factor A
XIAP	: X-Linked Inhibitor of Apoptosis
XRE	: Xenobiotic Response Element