

Disertasi

**AKTIVITAS PIROPTOSIS SEL T CD4 DARAH PADA
PASIEN INFEKSI HIV DI RS MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**



**Nelda Aprilia Salim
NIM: 04013782126002**

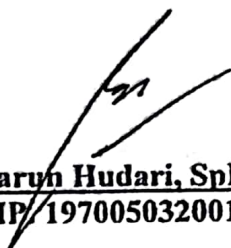
**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS II (Sp-2) ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
KESEMINATAN PENYAKIT TROPIK DAN INFEKSI
PALEMBANG
2024**

**AKTIVITAS PIROPTOSIS SEL T CD4 DARAH PADA
PASIEN INFEKSI HIV DI RS MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

NELDA APRILIA SALIM

Telah disetujui oleh

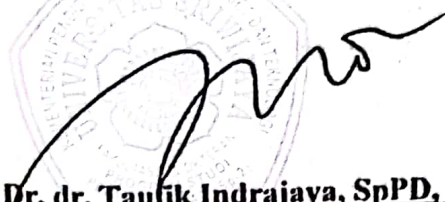
PEMBIMBING I


dr. Harun Hudari, SpPD, K-PTI
NIP. 197005032001121004

PEMBIMBING II


dr. Syarif Husin, MS
NIP. 196112091992031003

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**


Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021989031006

**KETUA PROGRAM STUDI
DOKTER SPESIALIS II (Sp-2)
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**


Dr. dr. Yulianto Kurnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nelda Aprilia Salim

NIM : 04013782126002

Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam – Penyakit Tropik
Infeksi

Menyatakan bahwa naskah disertasi kami dengan judul:

” AKTIVITAS PIROPTOSIS SEL T CD4 DARAH PADA PASIEN INFEKSI
HIV DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG”

Penulis: Nelda Aprilia Salim

Belum pernah dipublikasikan dalam jurnal/prosiding/terbitan ilmiah lainnya dan
bebas dari unsur plagiarisme.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, November 2024

Saya membuat pernyataan,



Nelda Aprilia Salim

Abstrak

AKTIVITAS PIROPTOSIS SEL T CD4 DARAH PADA PASIEN INFEKSI HIV DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Nelda Aprilia Salim¹, Harun Hudari², Syarif Husin³

¹Peserta didik Spesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam keseminatan penyakit tropik dan infeksi FK Universitas Sriwijaya/RS Mohammad Hoesin Palembang, ²Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Sriwijaya/RS Mohammad Hoesin Palembang, ³FK Universitas Sriwijaya

Pendahuluan: Infeksi HIV menyebabkan kematian sel T CD4 yang diikuti dengan keadaan imunodefisiensi dan timbulnya infeksi oportunistik yang berakibat kematian. Jalur kematian sel selama ini didominasi akibat apoptosis. Piroptosis diduga juga berperan penting dalam kematian sel T CD4 yang menyebabkan inflamasi kronik. Belum ada penelitian tentang piroptosis pada sel T CD4 darah di Indonesia.

Metode: Penelitian merupakan deskriptif analitik dengan rancangan potong lintang pada pasien infeksi HIV baru usia >18 tahun yang belum mendapat terapi antiretroviral yang diambil secara berurutan di RS Mohammad Hoesin Palembang periode Mei-Juni 2024. Darah sampel dilakukan pemeriksaan CD4 langsung dan sebagian darah dilakukan isolasi PBMC dengan metode Ficoll-Paque kemudian dibekukan dalam tabung cryo menggunakan nitrogen cair di laboratorium RSMH. Tabung cryo kemudian dikirim ke UKK PPM Laboratorium terpadu FKUI untuk diperiksa ekspresi caspase-1 (sebagai penanda piroptosis) pada sel T CD4 darah dengan flowcytometry.

Hasil: Didapatkan 19 sampel terdiri atas laki-laki 13 orang (68,4%), rerata usia 39,21±11,79 tahun, kelompok usia <30 tahun merupakan yang terbanyak (6; 31,6%), faktor risiko transmisi terbanyak adalah heteroseksual (11; 57,9%), dan stadium klinis 3 merupakan yang terbanyak (10; 52,6%). Median jumlah CD4 yaitu 45 (3-1621) sel/mm³. Caspase-1 pada sel T CD4 darah terdeteksi tinggi, dengan median 88,9 (7,69-100)%. Tidak ada korelasi signifikan antara caspase-1 sel T CD4 darah dan jumlah CD4, $r=0,251$, $p=0,329$). Tidak ada perbedaan median caspase-1 aktif sel T CD4 darah antara kelompok stadium klinis 2-3 dan 4 ($p=0,592$).

Simpulan: Aktivitas piroptosis sel T CD4 darah pada pasien infeksi HIV tinggi yang ditandai dengan dideteksinya caspase-1 aktif sel T CD4 darah sebesar 88,9%.

Kata kunci: HIV, CD4 darah, piroptosis

Abstract

PYROPTOSIS ACTIVITY OF BLOOD CD4 T CELL IN HIV PATIENTS AT MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

Nelda Aprilia Salim¹, Harun Hudari², Syarif Husin³

¹Resident of Internal medicine Subspecialist Tropical medicine and infectious disease Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya/Mohammad Hoesin General hospital Palembang, ²Division of tropical medicine and infectious disease Internal medicine department Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya/Mohammad Hoesin General hospital Palembang, ³ Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya

Introduction: HIV infection leads to the death of CD4 T cells, resulting in immunodeficiency and the onset of opportunistic infections, which can be fatal. Until now, cell death has been attributed to apoptosis. Pyroptosis may also play a significant role in the death of CD4 T cells, contributing to chronic inflammation. There has been no research on pyroptosis in CD4 T cells in blood in Indonesia to date.

Method: This is a descriptive-analytical study with a cross-sectional design involving new HIV infection patients aged over 18 years who have not yet received antiretroviral therapy. It was conducted at Mohammad Hoesin Hospital Palembang from May to June 2024. Blood samples were examined for CD4 counts directly, and a portion of the blood was isolated for PBMCs using the Ficoll-Paque method, then frozen in cryo tubes with liquid nitrogen at the RSMH laboratory. The cryo tubes were then sent to the UKK PPM Integrated Laboratory FKUI for assessment of caspase-1 expression (as a marker of pyroptosis) in CD4 T cells using flow cytometry.

Results: A total of 19 samples were obtained, consisting of 13 males (68.4%), with a mean age of 39.21 ± 11.79 years. The largest age group was those under 30 years old (6; 31.6%). The most common transmission risk factor was heterosexual contact (11; 57.9%), and the most common clinical stage was Stage 3 (10; 52.6%). The median CD4 count was 45 (3-1621) cells/mm³. Caspase-1 in CD4 T cells in blood was detected at high levels, with a median of 88.9% (7.69-100%). There was no significant correlation between caspase-1 levels in CD4 T cells and CD4 count ($r = 0.251$, $p = 0.329$). No significant difference was found in the median active caspase-1 levels in CD4 T cells between clinical stages 2-3 and Stage 4 ($p = 0.592$).

Conclusion: The activity of pyroptosis in CD4 T cells in blood of HIV-infected patients is high, indicated by the detection of active caspase-1 in 88.9% of CD4 T cells.

Keywords: HIV, CD4 blood, pyroptosis

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, puji dan syukur ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. Ali Ghanie, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Kardiovaskuler. Beliau sebagai guru yang telah mengayomi kami selayaknya orang tua sendiri, terima kasih atas bimbingan ilmu pengetahuan, pengarahan, semangat, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Alergi-Imunologi. Beliau sebagai guru yang selalu mengayomi kami semua layaknya orang tua, terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak serta menjadi panutan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang beriman dan berilmu serta senantiasa beramal di jalan Allah SWT.

Prof. dr. Akmal Sya'roni, DTM&H, K-PTI, FINASIM, (Rahimahullah) Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang Bidang Penyakit Tropik dan Infeksi, yang telah mengizinkan dan menerima kami untuk bergabung di divisi Penyakit Tropik dan Infeksi. Semoga ilmu yang diajarkan kepada kami menjadi amal jariyah.

Prof. dr. Hermansyah, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang Staf Divisi Reumatologi yang selalu tampil penuh semangat dan telah memberikan inspirasi serta bimbingan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. Radiyah Umi Partan, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni UNSRI, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan Ketua Divisi Reumatologi, yang selalu memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan dan pengarahan serta menjadi contoh untuk pantang menyerah selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Syarif Husin, MS, Dekan FK UNSRI sekaligus pembimbing metodologi penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, bimbingan, dan petunjuk serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

dr. Harun Hudari, SpPD, K-PTI, FINASIM, Ketua Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, serta Pembimbing I penelitian ini. Terimakasih telah mengayomi kami, memberikan kami kesempatan belajar di Penyakit Tropik dan Infeksi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, mantan Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2019-2023, dan Ketua Divisi Kardiovaskular. Terima kasih telah membimbing, mendidik, mengayomi, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, dan motivasi, serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023- 2027, Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, sekaligus penguji pada disertasi ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Mediarty Syahrir, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2019-2023, staf Divisi Hematologi dan Onkologi-Medik, sekaligus penguji pada disertasi ini, selaku guru dan orang tua yang sangat keibuan dan perhatian, selalu memberikan nasihat, dorongan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan untuk segera menyelesaikan pendidikan.

dr. Suyata, SpPD, K-GEH, FINASIM, Ketua Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus penguji disertasi ini yang banyak mengarahkan kami untuk berpikir kritis, selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Zen Ahmad, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua Divisi Pulmonologi, sekaligus penguji pada disertasi ini. Terima kasih telah menjadi guru kami selayaknya orang tua yang banyak mendidik penulis, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan untuk berfikir runut dan sistematis serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (Sp1) Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Alergi Imunologi, sekaligus penguji disertasi ini. Terima kasih atas bimbingan, ilmu, contoh teladan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

dr. Mega Permata, SpPD, K-PTI, FINASIM, Staf Divisi penyakit tropik dan infeksi. Terima kasih atas kesabaran dan pengertiannya, telah menjadi tempat kami bertanya dan berbagi cerita untuk segala hal, membimbing dan memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk bisa menjadi seorang internis yang baik: **dr. A. Fuad Bakry, SpPD, KGEH, FINASIM; dr. Ian Effendi, SpPD, KGH, FINASIM; dr. Ahmad Rasyid, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Alwi Shahab, SpPD, K-EMD FINASIM; dr. Syadra Bardiman, SpPD, K-GEH FINASIM; Dr.dr. Joni Anwar, SpP; DR. Dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. Yenny Dian Andayani, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Norman Djamaludin, SpPD, K-HOM; Dr. dr. Erwin Sukandi, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Ferry Usnizar, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Syamsu Indra, SpPD, K-KV, FINASIM, MARS, Ph.D; dr. Vidi Orba Busro, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. Imam Suprianto, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. Djunaidi AR, SpPD (rahimahullah), FINASIM; dr. Novadian, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. Sudarto, SpPD, K-P FINASIM; dr. Erwin Azmar, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Surya Darma, SpPD, K-R, FINASIM; dr. Yuniza, SpPD, K-AI, FINASIM; dr. Ratna Maila Dewi Anggraini, SpPD, K-EMD, FINASIM; dr. Suprpti, K-GH, FINASIM; Dr. dr. Nur Riviati, SpPD, K-Ger FINASIM; dr. Rukiah Chodilawati, SpPD, K- KV FINASIM; dr. Imran Soleh, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. Muhammad Ali Apriansyah, SpPD, K-Psi (Rahimahullah); dr. RA. Linda Andriani, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Muhammad Reagan, SpPD, K-R, FINASIM; dr. Rouly Pola Pasaribu, SpPD, K-P, FINASIM; dr. Muhammad Ayus Astoni, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. Natalie Duyen, SpP (K); dr. Dini Rizkie Wijayanti, SpP; dr. Anjab Akmal Sya'roni, SpPD, KGEH; dr. Yudhie Tanta, SpPD, KKV; dr. Erty Sundarita, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Aisyah Wirdah, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Ridzqie Dibyantari, SpPD, K-Ger, FINASIM; dr. Mita Adriani, SpPD, K-HOM, FINASIM** yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan serta kebersamaan selama penulis menjalani Pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdianannya : **dr. H. Ardaya, SpPD, K-GH ; dr. Budi Mulyono, SpPD, K-HOM; dr. H. Soerasmo, SpPD, K-EMD (Rahimahullah); dr. F. Hadi Halim, SpPD, K-P; dan Dr. H. Edwar Oemar, SpPD (rahimahullah)** atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Dekan dan staf Dekanat Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang. Terima kasih juga atas segala bantuan dan kerjasamanya kepada tenaga kependidikan, **Mb Mey Fanny Anggraini, Ratna Suri, Nina Kurnia, Randy Christy, Humairo, Cindy Oktaliza, Hendrik, dan Aisyah.**

Tidak lupa pula seluruh peserta Sp2 Ilmu Penyakit Dalam tanpa terkecuali, **dr. Kgs. M. Yusuf Arief Akbar, SpPD, FINASIM; dr. Deddy Primadona Mulia, SpPD, FINASIM; dr. Syahpri Putra Wangsa, SpPD, FINASIM; dr. Putri Muthia, SpPD, FINASIM; dr. Dwi Indira Setyorini, SpPD, FINASIM; Dr. dr, Elfiani, SpPD, FINASIM, dr. Novandra Abdillah, SpPD FINASIM, dr. Rery TFY, SpPD, FINASIM, dr. Chairil Makky, SpPD FINASIM, dr. Edy Nur Rachman, SpPD FINASIM, dr. Eva Julita, SpPD, FINASIM, dr. Zulfikar Abadi, SpPD, FINASIM, dr. Eunike, SpPD, dr. Alif Fathurrachman, SpPD, dr. Rizki Aliana, SpPD, FINASIM, dr. Febry Rahmayani, SpPD, FINASIM, dr. Teguh Setiadi, SpPD, FINASIM, dr. Nelila Fitri, SpPD, FINASIM, dr. Ety Febriyanti, SpPD, FINASIM, dr. Ninda Septia Yuspar, SpPD, FINASIM, dr. Rita Sriwulandari, SpPD, FINASIM, dr. Desy Hariyanti, SpPD, FINASIM, dr. A. Khaeril, SpPD FINASIM, dr. Zacky A, SpPD, dr. Kurniawan, SpPD, dan dan dr. Merylla Filianty Sipayung, SpPD, FINASIM, dr. Lian Lubis, SpPD, FINASIM, dr. Zainal Fahmi, SpPD, FINASIM, dr. Aprizal, SpPD, FINASIM, dr. A Fachri Indra P, SpPD, FINASIM, dr. Mohammad Topan, SpPD FINASIM, dr. Sartika Sadikin, SpPD, FINASIM, dr. Zulaika SpPD, FINASIM, dr. Nadia Karimah, SpPD, FINASIM, dr. Rostika Dewi, SpPD, FINASIM, dr. Ida Trikandiani, SpPD, FINASIM, dr. Anton Purnomo, SpPD, FINASIM** terimakasih atas dukungan selama penulis menjalani pendidikan subspesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada seluruh peserta pendidikan dokter spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam, khususnya **dr. Asima Juliyani Siregar** dan **dr. Annisa Karamina, SpPD**, para peserta dan keluarga penelitian, perawat ruangan rawat inap dan poli VCT RSMH khususnya Ibu **Maryatin**, teman-teman di laboratorium RSMH khususnya **Dr. dr. Phey Liana, SpPK(K), Imelda Sari, AMAK**, dan tim dari UKK PPM laboratorium Terpadu FKUI khususnya mbak **Astriana Pertiwi, S.Si** dan mas **Ahmat, S.Si** atas keikhlasan dalam berpartisipasi dan bekerja sama dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Sembah sujud dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua kami, ayahanda **Prof. dr. H. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, FINASIM** dan ibunda **Hj. Heniwati Thalib**, yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasihat, motivasi dan doa yang tiada henti serta kesempatan yang luas kepada kami untuk meraih pendidikan yang diinginkan. Terima kasih karena telah memberi kepercayaan kepada kami untuk mandiri dan berdiri dengan kaki kami sendiri. Mohon maaf karena sering direpotkan karena urusan pendidikan kami ini. Demikian juga ucapan terima kasih yang sama kepada mertua kami, ayahanda **H. Usman Yusuf (Rahimahullah)** dan ibunda **Hj. Sariana**. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan kasih sayang,

keberkahan, hidayah dan maghfirah-NYA. Juga kepada seluruh saudara dan keluarga kami yang tercinta, terima kasih atas kasih sayang, doa, juga bantuan moril dan materil selama penulis menjalani pendidikan ini. Semoga Allah membalas dengan kebaikan yang berlipat ganda.

Teristimewa untuk suami kami ***Dahnial Apriyadi, SE***, terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan dan izinnya, dukungan, pengertian, penantian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama kami menjalani pendidikan. Khusus untuk anak- anakku tercinta ***Fathir Ahmad Dahnial, Fathia Alma Dahnial, dan Fatika Abqariah Dahnial***, mohon maaf kalau umi belum bisa memberikan kasih sayang dan perhatian yang banyak dikarenakan pendidikan umi, terima kasih atas pengertian dan memahami keadaan serta keterbatasan umi sebagai orang tua, memberikan semangat serta penghibur selama umi menjalani proses pendidikan.

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala terbaik kepada semua pihak atas bantuan selama penulis menjalani pendidikan dan disertasi ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Palembang, 15 September 2024

Penulis

Nelda Aprilia Salim

DAFTAR ISI

Lembar pengesahan	ii
Abstrak (Bahasa Indonesia)	iii
Abstrak (Bahasa Inggris)	iv
Kata pengantar	v
Daftar isi	x
Daftar gambar	xii
Daftar tabel	xiii
Daftar singkatan	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Infeksi HIV	6
2.1.1 Infeksi HIV dan Panduan Diagnosis Penatalaksanaannya.....	6
2.2 Patogenesis kehilangan sel T CD4 pada infeksi HIV.....	12
2.3 Piroptosis	14
2.3.1 Piroptosis pada infeksi HIV	17
2.4 Kerangka teori	22
2.5 Kerangka konsep	23
BAB 3. METODE PENELITIAN	24
3.1 Jenis penelitian	24
3.2 Tempat dan waktu penelitian	24
3.3 Populasi dan sampel penelitian	24
3.4 Variabel penelitian	25
3.5 Definisi operasional	27
3.6 Cara Kerja Penelitian	29
3.7 Pengolahan dan analisis data	34
3.8 Persyaratan Etik	35
3.9 Alur penelitian	35
3.10 Perincian waktu penelitian	36
3.11 Biaya penelitian	36
BAB 4 HASIL PENELITIAN	37
4.1 Data dasar subyek penelitian	37
4.2 Persentase caspase-1 aktif sel T limfosit.....	38
4.3 Hubungan caspase-1 aktif sel T CD4 darah dan jumlah CD4.....	40
4.4 Hubungan caspase-1 aktif sel T CD4 darah dan stadium klinis HIV	40
BAB 5. PEMBAHASAN	42

5.1 Data dasar subyek penelitian	42
5.2 Aktivitas piroptosis sel T CD4 darah pada pasien infeksi HIV di RS Mohammad Hoesin Palembang	43
5.3 Hubungan antara aktivitas piroptosis dengan jumlah CD4 dan stadium klinis	45
5.4 Keterbatasan penelitian	48
BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN	49
6.1 Simpulan	49
6.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
Lampiran 1 Stadium Klinis HIV menurut WHO (dewasa)	54
Lampiran 2 Formulir kasus sampel penelitian	56
Lampiran 3. Keterangan layak etik	57
Lampiran 4. Hasil pemeriksaan caspase-1	58
Lampiran 5. Informed consent penelitian	59
Lampiran 6. Data penelitian.....	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Human Immunodeficiency Virus	7
Gambar 2.2 Siklus Hidup HIV	8
Gambar 2.3 Jalur Kematian Sel T CD4 pada Infeksi HIV.....	14
Gambar 2.4 Mekanisme piroptosis jalur kanonikal dan nonkanonikal.....	16
Gambar 2.5 Peran apoptosis yang tergantung caspase-3 dan piroptosis yang tergantung caspase-1 pada infeksi HIV pada sel T CD4.....	18
Gambar 2.6 Aktivasi caspase-1 dan kondisi inflamasi kronik dan aktivasi imun pada infeksi HIV.....	19
Gambar 4.1 Grafik hasil <i>gating</i> analisis flowcytometry caspase-1 aktif sel T CD4 darah	39
Gambar 4.2 Grafik Caspase-1 CD4 darah terhadap hitung CD4 (n=19).....	40
Gambar 4.3 Grafik korelasi caspase-1 aktif terhadap hitung CD4	41

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik dasar subyek penelitian	38
Tabel 4.2 Hasil persentase caspase-1 aktif pada sel T CD4 darah.....	40
Tabel 4.3 Hubungan caspase-1 aktif dan stadium	41

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: acquired immunodeficiency syndrome
AIM2	: absent in melanoma 2
ARV	: anti retro viral
ASC	: apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
CARD	: caspase activation and recruitment domain
CD4	: cluster differentiation 4
CD8	: cluster differentiation 8
CTL	: cytotoxic T Lymphocyte
DNA	: deoxyribo nucleic acid
DNA-PK	: DNA-dependent protein kinase
EC	: elite controllers
FLICA	: fluorescent labelled inhibitor of caspases
GSDMD	: gasdermin D
HIV	: Human Immunodeficiency virus
HLAC	: human lymphoid aggregation culture
IFI16	: interferon-gamma-inducible protein 16
IL-1 α	: interleukin 1 α
IL-1 β	: interleukin 1 β
IL-6	: interleukin 6
IL-8	: interleukin 8
IL-18	: interleukin 18
MIP-1 α	: macrophage inflammatory protein-1 α
MIP-1 β	: macrophage inflammatory protein-1 β
NLRC4	: NLR family caspase recruitment domain-containing protein 4
NLRP1	: nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing protein-1
NLRP3	: nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing protein-3
ODHIV	: orang dengan HIV
PBMC	: peripheral blood mononuclear cell
PRR	: pattern recognition receptor
RANTES	: regulated upon activation normal T cell expressed and secreted
RNA	: ribonucleic acid
TGF- β	: transforming growth factor β
TNF	: tumor necrosis factor
TRAIL	: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand
WHO	: World Health Organization

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sampai saat ini, infeksi HIV (*human immunodeficiency virus*) masih menjadi permasalahan di dunia. WHO memperkirakan pada akhir 2022 terdapat 39 juta orang dengan infeksi HIV di seluruh dunia, dengan 630.000 kematian akibat penyakit terkait HIV sepanjang tahun 2022.¹ Sementara data untuk Indonesia sendiri, berdasarkan *HIV and AIDS Data Hub for Asia Pacific*, pada tahun 2023 diperkirakan terdapat 540.000 orang dengan HIV, 24.000 infeksi HIV baru, dan 26.000 kematian akibat penyakit terkait HIV.²

Telah lama diketahui bahwa target utama infeksi virus HIV adalah limfosit T CD4. Masuknya HIV diawali dengan berikatannya glikoprotein gp120 virus dengan molekul permukaan CD4 pada limfosit T dan difasilitasi oleh reseptor kemokin CCR5 atau CXCR4. Selanjutnya virus akan bereplikasi dengan sangat cepat dan banyak di dalam sel T CD4, untuk kemudian menghasilkan virus baru yang menginfeksi CD4 lain dan sel-sel sistem imun lainnya, dan menyebabkan sel T CD4 yang ditinggalkan mengalami kematian sel. Proses ini lama kelamaan menyebabkan penurunan jumlah sel T CD4 sampai ke kondisi imunodefisiensi yang diikuti dengan munculnya bermacam infeksi oportunistik dan dapat berujung pada kematian.^{3,4}

Selama ini, beberapa mekanisme telah disepakati sebagai penyebab menurunnya jumlah sel CD4, diantaranya efek sitopatik virus pada sel T CD4 yang terinfeksi yang aktif digunakan untuk produksi virus. Kematian ini terjadi akibat lisis sel secara langsung akibat infeksi virus dan melalui kerja sel limfosit T sitotoksik CD8 (CTL, *cytotoxic T lymphocyte*). Mekanisme lain yang menjelaskan terjadinya kehilangan sel T CD4 secara progresif adalah keadaan aktivasi imun kronik, ditandai dengan tingginya kadar sitokin dan kemokin proinflamasi di sirkulasi seperti interferon tipe 1, IL-6, TGF β , IL-8, IL-1 α , IL-1 β , MIP-1 α , MIP-1 β , dan RANTES, yang menyebabkan delesi klonal dan kehilangan sel T CD4 perifer secara bertahap.⁵

Berdasarkan penelitian, tidak semua kematian sel terkait dengan infeksi langsung virus dan proses replikasinya. Hal ini dibuktikan bahwa terdapat beberapa sel yang mengekspresikan CD4 yang tidak langsung mati setelah terinfeksi HIV, seperti makrofag yang dapat tetap memproduksi virus berminggu-minggu. Virus HIV sendiri yang memiliki amplop (*envelope*) dapat meninggalkan sel inang dengan cara bertunas (*budding*) tanpa menyebabkan lisis sel inang yang diinfeksi sehingga sel tidak langsung mati. Namun, kehilangan sel T CD4 yang terjadi pada infeksi HIV ternyata lebih besar dibandingkan jumlah sel T CD4 yang aktif yang terinfeksi, jika mengacu kepada mekanisme kematian sel yang selama ini telah diteliti. Penelitian lain menunjukkan bahwa kematian sel T CD4 di kelenjar limfe banyak terjadi pada sel T CD4 yang tidak terinfeksi aktif, disebut sel *bystander*. Respon imun dari inang melalui apoptosis selama ini diduga berperan dalam kematian sel *bystander* ini.⁶

Dalam upaya membuktikan ini, Doitsh dkk melakukan penelitian *in vitro* menggunakan kultur agregat limfoid manusia (*human lymphoid aggregate culture*) yang dibuat dari jaringan limpa dan tonsil manusia yang segar, yang diinfeksi dengan virus HIV-1. Hasilnya pada kultur ini terjadi kehilangan sel T CD4 yang ekstensif, padahal didapatkan hanya sekitar 5% sel T CD4 yang diinfeksi aktif oleh HIV-1, dan 95% sisanya menjadi sel *bystander* yang mengalami infeksi HIV abortif, tidak permisif dan dalam keadaan tenang. Ekspresi caspase-3 aktif, penanda apoptosis, hanya ditemukan pada sel yang terinfeksi aktif, tidak pada sel *bystander*. Pada sel *bystander* ini dijumpai dominan ekspresi caspase-1 aktif, suatu penanda piroptosis. Hal ini menandakan mekanisme kematian yang dominan pada sel T CD4 di jaringan limfoid didominasi oleh proses piroptosis.^{6,7}

Piroptosis adalah salah satu kematian sel terprogram bersifat nekrosis dan inflamasi yang diinduksi oleh caspase inflamatorik. Piroptosis pertama kali diamati pada makrofag yang diinfeksi dengan *Shigella flexneri*, dimana tidak terjadi kematian sel pada makrofag yang kekurangan gen yang mengkode

caspase-1. Penelitian berikutnya mendapatkan terjadi kematian sel yang tergantung caspase-1 pada makrofag yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.⁸ Caspase sendiri diaktifkan di dalam inflammasome, suatu kompleks protein makromolekuler yang terdiri atas sensor yang memicu inflammasome (NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, atau pyrin) dan caspase inflamatorik, disertai atau tanpa disertai protein ASC. Aktivasi caspase inflamatorik akan mendorong pembelahan faktor pro piroptosis gasdermin D, menghasilkan fragmen N-terminal yang mengalami oligomerisasi untuk membentuk pori-pori pada membran sel dan menyebabkan kematian sel secara litik. Hasil akhirnya adalah membran sel ruptur dan mengeluarkan isi dari sitoplasma sel, termasuk sitokin pro inflamasi (interleukin-1 β (IL-1 β) dan interleukin-18 (IL-18)), ligand endogen, alarmin, dan pola molekuler berbahaya lainnya.⁸

Dari penelitiannya, Doitsh dkk mendapatkan infeksi HIV-1 pada sel *bystander* menyebabkan siklus replikasi virus melemah, sehingga dihasilkan banyak transkrip DNA virus yang tidak lengkap saat proses reverse transkripsi. Akumulasi transkrip inkomplit ini akan dikenali dan dimediasi oleh IFI16 (*interferon-gamma-inducible protein 16*) yang selanjutnya akan mengaktifkan inflammasome, mengaktifkan caspase-1, terjadi piroptosis dengan hasil akhirnya kematian sel T CD4 ini dan dilepaskannya IL-1 β .^{6,7}

Keadaan ini menciptakan suatu autoinflamasi yang mengakibatkan terjadinya proses piroptosis yang menetap, inflamasi kronik, diikuti kehilangan sel T CD4 meskipun proses replikasi virus berhasil ditekan oleh obat-obat antiretrovirus. Sehingga, piroptosis yang sejatinya merupakan respon sel inang untuk membatasi dan mengeliminasi proses infeksi, pada infeksi HIV kondisi ini menjadi proses inflamasi yang patogenik. Respon ini menjadi berlebihan dan dilepaskannya sinyal inflamatorik akan menarik lebih banyak sel ke kelenjar getah bening untuk mengalami kematian dan memproduksi inflamasi yang lebih banyak lagi. Doitsh dkk juga membuktikan bahwa pemberian penghambat seluruh caspase (*pan-caspase inhibitor*) dan penghambat caspase-1 (*caspase-1 inhibitor*), dapat mencegah terjadinya penurunan jumlah sel T CD4 dan sekresi

IL-1 β . Hal ini mendorong potensi strategi pengobatan HIV yang menargetkan jalur piroptosis ini.^{6,7}

Hasil yang berbeda didapatkan oleh Munos-Ariaz, dkk, yang meneliti apakah piroptosis juga menjadi mekanisme yang dapat menjelaskan kehilangan sel T CD4 pada darah perifer. Hasilnya didapatkan hanya 1% sel T CD4 darah pasien HIV yang ditemukan positif mengalami aktivasi caspase-1 dengan metode *flow cytometry*. Deteksi antibodi anti-caspase-1 dengan metode immunoblotting juga tidak mendapatkan aktivasi caspase-1. Sel T CD4 darah juga mengekspresikan IFI16 yang lebih rendah dibandingkan pada sel T CD4 yang berasal dari jaringan limfoid, sehingga disimpulkan sel T CD4 darah bersifat resisten terhadap piroptosis.⁹

Pemeriksaan untuk melihat aktivitas piroptosis ini menggunakan FLICA (*fluorescent labelled inhibitor of caspases*), suatu penghambat berlabel fluoresen yang nonsitotoksik terhadap caspase yang secara kovalen terikat pada enzim caspase aktif. FLICA yang ditambahkan langsung ke media kultur sel, dapat masuk ke dalam sel dan jika terdapat enzim caspase aktif di dalam sel, enzim akan secara kovalen terikat dengan FLICA dan mempertahankan sinyal fluoresensi hijau di dalam sel. Sel-sel yang mengalami apoptosis dan piroptosis (tergantung caspase yang dipindai) akan mempertahankan konsentrasi FLICA yang lebih tinggi dan bersinar lebih terang/berfluoresensi dibandingkan sel-sel sehat. Sehingga sel yang akan mati melalui apoptosis dan/atau piroptosis, pada sel tersebut akan mengandung tingkat aktivitas caspase yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel kontrol negatif dan akan bersinar dengan FLICA.¹⁰

Atas dasar inilah, peneliti tertarik untuk meneliti bagaimana aktivitas piroptosis pada sel T CD4 darah pada pasien infeksi HIV. Penelitian ini menggunakan pemindai FLICA pada *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) dan akan dihitung intensitas fluoresensinya menggunakan *flow cytometer*. Sepengetahuan peneliti, di Indonesia belum didapatkan publikasi penelitian mengenai piroptosis pada sel T CD4 pada pasien infeksi HIV, sehingga hasil penelitian ini dapat menjawab mekanisme penurunan sel T CD4 pada infeksi HIV.

1.2 Rumusan Masalah

Berapa persentase aktivitas piroptosis sel T CD4 darah pada pasien infeksi HIV?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui persentase aktivitas piroptosis sel T CD4 darah pada pasien infeksi HIV.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi data demografis pasien infeksi HIV di kota Palembang
2. Mengidentifikasi jumlah CD4 dan stadium klinis pasien infeksi HIV di kota Palembang
3. Mendeskripsikan aktivitas piroptosis sel T CD4 darah pada pasien infeksi HIV.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memberikan data tentang aktivitas piroptosis sel T CD4 pada pasien infeksi HIV di kota Palembang
2. Memberikan data demografis, jumlah CD4, dan stadium klinis pasien infeksi HIV di kota Palembang
3. Membuka cakrawala dan pandangan baru tentang patogenesis kehilangan sel T CD4 pada infeksi HIV yang berpotensi untuk pengembangan terapi infeksi HIV di masa depan

1.4.2 Manfaat praktis

1. Pasien infeksi HIV dapat mengetahui mengenai hal yang mendasari terjadinya penyakit infeksi HIV yang dialaminya.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. The global health observatory: HIV [Internet]. [cited 2023 July 20]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
2. UNAIDS. Global AIDS Monitoring 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Février M, Dorgham K, Rebollo A. CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus (HIV) infection: role of apoptosis. *Viruses*. 2011;3(5):586-612. doi:10.3390/v3050586
4. Moir S, Connors M, Fauci AS. 123 – The Immunology of Human Immunodeficiency Viruses Infection [Internet]. Eighth Edit. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2015. 2016-2034.
5. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Front Immunol*. 2017;8:580. Published 2017 May 23. doi:10.3389/fimmu.2017.00580
6. Doitsh G, Greene WC. Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. *Cell Host Microbe*. 2016;19(3):280-291. doi:10.1016/j.chom.2016.02.012
7. Doitsh G, Galloway NL, Geng X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection [published correction appears in Nature. 2017 Apr 6;544(7648):124]. *Nature*. 2014;505(7484):509-514. doi:10.1038/nature12940
8. Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*. 2017;277(1):61-75. doi:10.1111/imr.12534
9. Muñoz-Arias I, Doitsh G, Yang Z, Sowinski S, Ruelas D, Greene WC. Blood-Derived CD4 T Cells Naturally Resist Pyroptosis during Abortive HIV-1 Infection. *Cell Host Microbe*. 2015;18(4):463-470. doi:10.1016/j.chom.2015.09.010

10. Immunochemistry technologies. FAM-FLICA caspase assays. Product manual. 2020.p1-8.
11. Jr MSR, Gallo RC. 169 - Human Immunodeficiency Viruses [Internet]. Ninth Edit. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2022. 2202-2212.e3 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00169-7>
12. The global HIV/AIDS epidemic [Internet]. [cited 2022 Apr 18]. Available from: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>
13. Kirmani N, Woeltje KF, Babcock H, Washington University (Saint Louis, Mo.). The Washington manual infectious diseases subspecialty consult. 2013.
14. Cheney L, Barbaro JM, Berman JW. Antiretroviral drugs impact autophagy with toxic outcomes. *Cells*. 2021;10(4).
15. Indonesia KKRI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 23 tahun 2022 tentang Penanggulangan Human Immunodeficiency Virus, Acquired immunodeficiency syndrome, HIV. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019. p. 220
16. Cummins, N. W., & Badley, A. D. (2014). Making sense of how HIV kills infected CD4 T cells: implications for HIV cure. *Molecular and cellular therapies*, 2, 20. <https://doi.org/10.1186/2052-8426-2-20>
17. Le Hingrat, Q., Sereti, I., Landay, A. L., Pandrea, I., & Apetrei, C. (2021). The Hitchhiker Guide to CD4⁺ T-Cell Depletion in Lentiviral Infection. A Critical Review of the Dynamics of the CD4⁺ T Cells in SIV and HIV Infection. *Frontiers in immunology*, 12, 695674. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695674>
18. Yu, P., Zhang, X., Liu, N., Tang, L., Peng, C., & Chen, X. (2021). Piroptosis: mechanisms and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 128. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>
19. Zheng, X., Chen, W., Gong, F., Chen, Y., & Chen, E. (2021). The Role and Mechanism of Piroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis: A

- Review. *Frontiers in immunology*, 12, 711939.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.711939>
20. Zhang, C., Song, J. W., Huang, H. H., Fan, X., Huang, L., Deng, J. N., Tu, B., Wang, K., Li, J., Zhou, M. J., Yang, C. X., Zhao, Q. W., Yang, T., Wang, L. F., Zhang, J. Y., Xu, R. N., Jiao, Y. M., Shi, M., Shao, F., Sékaly, R. P., ... Wang, F. S. (2021). NLRP3 inflammasome induces CD4+ T cell loss in chronically HIV-1-infected patients. *The Journal of clinical investigation*, 131(6), e138861. <https://doi.org/10.1172/JCI138861>
 21. HIV Surveillance Report: Diagnoses, Deaths, and Prevalence of HIV in the United States and 6 Territories and Freely Associated States, 2022. [Internet]. [cited 2024 Sep 3]. Available from: [HIV Diagnoses, Deaths, and Prevalence | HIV Data | CDC](#)
 22. Laporan eksekutif perkembangan HIV AIDS dan penyakit infeksi menular seksual (PIMS) triwulan IV tahun 2022. [Internet]. [cited 2024 Sep 3]. Available from: https://hivaids-pimsindonesia.or.id/download/file/HIV_Laporan_TriwulanIV_Tahun_2022.pdf
 23. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014;28(10):1509-1519. doi:10.1097/QAD.0000000000000298.
 24. Terahara K, Iwabuchi R, Iwaki R, Takahashi Y, Tsunetsugu-Yokota Y. Substantial induction of non-apoptotic CD4 T-cell death during the early phase of HIV-1 infection in a humanized mouse model. *Microbes Infect*. 2021;23(1):104767. doi:10.1016/j.micinf.2020.10.003
 25. Xia C, Zhang X, Harypursat V, Ouyang J, Chen Y. The role of pyroptosis in incomplete immune reconstitution among people living with HIV : Potential therapeutic targets. *Pharmacol Res*. 2023;197:106969. doi:10.1016/j.phrs.2023.106969
 26. Ekabe CJ, Clinton NA, Kehbila J, Franck NC. The role of inflammasome activation in early HIV infection. *J Immunol Res*. 2021;2021:1487287. doi:10.1155/2021/1487287

27. Amand M, Adams P, Schober R, et al. The anti-caspase 1 inhibitor VX-765 reduces immune activation, CD4⁺ T cell depletion, viral load, and total HIV-1 DNA in HIV-1 infected humanized mice. *Elife*. 2023;12:e83207. Published 2023 Feb 17. doi:10.7554/eLife.83207