

DISERTASI

**PERBANDINGAN PROPORSI KEJADIAN APOPTOSIS,
NEKROPTOSIS DAN PIROPTOSIS DALAM PROSES
KEMATIAN SEL T CD4 DENGAN PENANDA CASPASE 3,
RIPK3 DAN CASPASE 1 PADA PASIEN HIV/AIDS NAIF
DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



HARUN HUDARI

04013622227007

PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS

PROGRAM DOKTOR

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2025

HALAMAN PENGESAHAN

PERBANDINGAN PROPORSI KEJADIAN APOPTOSIS, NEKROPTOSIS DAN PIROPTOSIS DALAM PROSES KEMATIAN SEL T CD4 DENGAN PENANDA CASPASE 3, RIPK3 DAN CASPASE 1 PADA PASIEN HIV/AIDS NAIF DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

DISERTASI

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Doktor Ilmu Sains Biomedis

Diusulkan oleh
HARUN HUDARI
04013622227007

Palembang, 08 Juli 2025

Promotor

Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

(.....)

Kopromotor I

Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E. SpParK. Ph.D
NIP 195310041983031002

(.....)

Kopromotor II

Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD. K-GH. FINASIM
NIP 196104211987101002

(.....)

Mengetahui

Dekan Fakultas Kedokteran

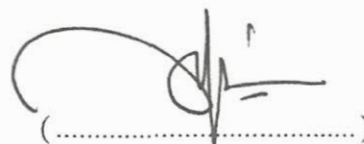

Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi ini dengan judul **"PERBANDINGAN PROPORSI KEJADIAN APOPTOSIS, NEKROPTOSIS DAN PIROPTOSIS DALAM PROSES KEMATIAN SEL T CD4 DENGAN PENANDA CASPASE 3, RIPK3 DAN CASPASE 1 PADA PASIEN HIV/AIDS NAIF DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG"** telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Disertasi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 08 Juli 2025.

Palembang, 08 Juli 2025
Tim Penguji Disertasi

Ketua
Prof. Dr. dr. Irfannuddin, SpKO, M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001

()

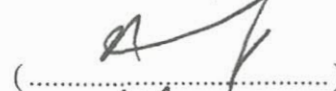
Anggota
Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

()

Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, SpParK, Ph.D
NIP 195310041983031002

()

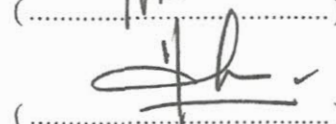
Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM
NIP 196104211987101002

()

Dr. dr. Yulia Iriani, Sp.A, Subsp.I.P.T (K)
NIP 197107151999032008

()

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes
NIP 199002072015104201

()

Prof. Dr. dr. Kurnia Fitri Jamil, M.Kes, Sp.PD, KPTI, FINASIM
NIP 196502081996011001

()

Mengetahui
Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed
NIP 196609291996011001

Plt. Wakil Dekan Bidang Akademik

()

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, SpKO, M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Harun Hudari

NIM : 04013622227007

Judul : "Perbandingan Proporsi Kejadian Apoptosis, Nekroptosis Dan Piroptosis Dalam Proses Kematian Sel T CD4 Dengan Penanda Caspase 3, RIPK 3 Dan Caspase 1 Pada Pasien HIV/AIDS Naif Di RS Mohammad Hoesin Palembang "

Menyatakan bahwa disertasi saya merupakan hasil karya saya sendiri didampingi Tim Pembimbing/Promotor dan Kopromotor dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur jiplakan/*plagiat* dalam disertasi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 08 Juli 2025



Harun Hudari

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Harun Hudari

NIM : 04013622227007

Judul : "Perbandingan Proporsi Kejadian Apoptosis, Nekroptosis Dan Piroptosis Dalam Proses Kematian Sel T CD4 Dengan Penanda Caspase 3, RIPK 3 Dan Caspase 1 Pada Pasien HIV/AIDS Naif Di RS Mohammad Hoesin Palembang "

Memberikan izin kepada Pembimbing/Promotor dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik, apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing/Promotor sebagai Penulis Korespondensi (*Corresponding Author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dengan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 08 Juli 2025

Harun Hudari

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Robbil ‘alamin, segala puji dan syukur kehadirat Allah Subhanahu wa ta’ala atas segala rahmat, nikmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini untuk memenuhi syarat memperoleh gelar doktor di Program Studi Sains Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini, izinkan penulis untuk menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Rektor Universitas Sriwijaya, **Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, **Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed** beserta jajaran Dekanat atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada Direktur Utama Rumah Sakit Mohammad Hoesin **dr. Siti Khalimah, Sp.KJ. MARS** dan jajaran direksi yang telah memberikan izin kepada penulis sehingga dapat menjalani pendidikan Doktoral di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Ucapan terimakasih yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada Yth. **Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.Park., Ph.D.**, Koordinator Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya sebelumnya, **Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO. M.Pd.Ked.** Wakil Dekan Bidang Akademik yang telah banyak memberikan motivasi, bimbingan, arahan dan kemudahan selama penulis menjalani pendidikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada Yth. **Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed**, Promotor juga sebagai Dekan fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, **Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E. SpParK. Ph.D**, Kopromotor I, **Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD. K-GH. FINASIM** Kopromotor II, **Dr. dr. Yulia Iriani, SpA. Subsp I.P.T (K)** sebagai Penguji Internal I, **Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes** sebagai Penguji Internal II yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan dan arahan selama Penulis menjalani pendidikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya Penulis ucapkan kepada Penguji Eksternal, **Prof. Dr. dr. Kurnia Fitri Jamil Sp.PD, K-PTI FINASIM**, Divisi Penyakit Tropik Infeksi Bagian Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Aceh, atas bimbingan, masukan, motivasi dan arahan yang diberikan.

Ucapan terima kasih kepada para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah menyelesaikan pengabdianannya, **dr. H. Edward Oemar, Sp.PD (Alm); dr. H. Ardaya, Sp.PD, K-GH; Prof. Dr. Akmal Sya'roni, Sp.PD, K-PTI, FINASIM (Alm); dr. Budi Mulyono, Sp.PD, K-HOM; dr. H. Soerasmo, Sp.PD, K-EMD (Alm) dan dr. F. Hadi Halim, Sp.PD, K-P** atas semua jasa, sumbangsih dan ilmu pengetahuan yang diberikan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam sehingga bisa seperti sekarang ini.

Ucapan terima kasih yang mendalam Penulis ucapkan kepada Para Guru Besar di Bagian/ KSM Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RS Mohammad Hoesin Palembang: **Prof. dr. Ali Ghanie, Sp.PD, K-KV, FINASIM; Prof. dr. Eddy Mart Salim, Sp.PD, K-A.I, FINASIM; Prof. dr. Hermansyah, Sp.PD, K-R, FINASIM** yang telah banyak membimbing dan memberikan dorongan semangat kepada Penulis untuk menyelesaikan pendidikan.

Terima kasih yang mendalam juga Penulis ucapkan kepada Staf Bagian/KSM Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RS Mohammad Hoesin Palembang **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. Mediarty, SpPD. K-HOM. FINASIM ,; Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM,; Dr.dr. Joni Anwar, SpP; dr. Suyata, SpPD.K-GEH. FINASIM; dr. Zen Ahmad, SpPD. K-P. FINASIM; Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD. K-KV. FINASIM; dr. Yenny Dian Andayani, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. Norman Djamaludin, SpPD, K-HOM; Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD. K-EMD. FINASIM; 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. dr. Rizky**

Perdana, SpPD, K-PTI, FINASIM; Prof. Dr. dr. *Radiyah Umi Partan*, SpPD, K-R, FINASIM; dr. *Djunaidi AR*, SpPD (rahimahullah), FINASIM; dr. *Erwin Azmar*, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. *Novadian*, SpPD, K-GH, FINASIM; dr. *Sudarto*, SpPD, K-P 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. *Nelda Aprilia Salim*, SpPD, K-PTI, FINASIM; dr. *RA. Linda Andriani*, SpPD, K-P, FINASIM; dr. *Mega Permata*, SpPD, K-PTI, FINASIM; dr. *Muhammad Reagan*, SpPD, K- R, FINASIM; dr. *Natalie Duyen*, SpP (K); dr. *Dini Rizkie Wijayanti*, SpP; dr. *Rouly Pola Pasaribu*, SpPD, K-P, FINASIM; dr. *Muhammad Ayus Astoni*, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. *Anjab Akmal Sya'roni*, SpPD, KGEH; dr. *Putri Muthia*, SpPD, K-R; dr. *Aisyah Wirdah*, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. *Yudhie Tanta*, SpPD, KKV; dr. *Erti Sundarita*, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. *Ridzqie Dibyantari*, SpPD, K-Ger, FINASIM; dr. *Mita Adriani*, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. *Rosyidi*, SpPD, K-HOM, FINASIM atas support, doa dan kerjasama yang diberikan selama Penulis menyelesaikan Pendidikan.

Teman-teman seangkatan Angkatan Ke-6 Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Dr. dr. *Puspa Zuleika*, Sp.THT-KL; Dr. dr. *Raden Ayu Tanzila*, M.Biomed; Dr. dr. *Putri Mirani*, SpOG; dr. *Agustina Br. Haloho*, Sp.An; Dr. dr. *Mayang Indah Lestari*, Sp.An; dr. *Zulkifli*, Sp.An; Dr. dr. *Evi Lusiana*, M.Biomed; *Pariyana*, SKM. M.Kes; Dr. dr *Gita Dwi Prasasty*, M.Biomed; dr. *Emma Novita*, M.Kes. yang selalu saling memberikan semangat, dorongan dan motivasi selama bersama-sama menjalani pendidikan.

Penghargaan dan terimakasih Penulis ucapkan kepada Kepala Instalasi Patologi Klinik RS Mohammad Hoesin Palembang, dr. *Verdiansyah Sp.PK*, MMR dan staf medik, Dr. dr. *Phey Liana*, Sp.PK(K); dr. *Nurmalia Purnama Sari*, Sp.PK(K); beserta staf laboratorium lainnya, atas bantuannya dalam proses penelitian ini. Tentu saja juga disampaikan ucapan terima kasih kepada Ketua

Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia di Jakarta **Dr. Drs. Heri Wibowo, M.Biomed**, beserta staf labor ibu **Astria Pertiwi**, bapak **Ahmad** serta staf laboratorium lainnya yang telah membantu dalam proses pemeriksaan Flowcytometry.

Terakhir, Penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada keluarga besar, khususnya Ayahanda **Helmi Abas (Alm)**, Ibunda **Hj. Hudaidah Haroen**, Ayahanda **dr. H. A.K. Hambali, DABK (Alm)**, Ibunda **Hj. Rayunah**, istri tercinta **dr. Prima Maya Sari, Sp.MK. Subsp.GL(K)**, Anak-anakku tercinta **dr. Muhammad Helmi Hambali, Azzahra Humaira**; kakakku; **Heri Darmansyah, SH**, adik-adikku tersayang **Helda Fitriani, SPd. M.Si**; **Dwita Betasari, S.Pt. M.Si**; **Hariman Nasrullah, ST**; **dr. Brian Muttaqien, Sp.B Subsp. BVE(K)**; **dr. Nurul Islamy, M.Kes. Sp. OG. Subsp. KFM**; **Muhammad Haekal, S.IP**; **Muammar Al-Amin Maududi, S.M.M.A.P**; **dr. Gilang Amanda Hambali** atas pengorbanan, doa dan kasih sayang selama Penulis menjalani pendidikan hingga saat ini.

Akhir kata, semoga semua bantuan, doa dan dorongan semangat kepada Penulis akan menjadi amal soleh dengan imbalan yang berlipat ganda dari Allah SWT. Aamiin Ya Robbal' alamiin.

Palembang, 08 Juli 2025

Penulis

ABSTRAK

PERBANDINGAN PROPORSI KEJADIAN APOPTOSIS, NEKROPTOSIS DAN PIROPTOSIS DALAM PROSES KEMATIAN SEL T CD4 DENGAN PENANDA CASPASE 3, RIPK3 DAN CASPASE 1 PADA PASIEN HIV/AIDS NAIF DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Latar Belakang: Penurunan jumlah sel T CD4 merupakan ciri khas infeksi HIV yang berkontribusi pada gangguan sistem imun dan perkembangan AIDS. Mekanisme kematian sel T CD4 melibatkan berbagai jalur seperti apoptosis, nekroptosis, dan piroptosis, yang masing-masing memiliki penanda molekuler khusus, yaitu caspase 3, RIPK3, dan caspase 1. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan proporsi kejadian ketiga mekanisme kematian tersebut pada pasien HIV/AIDS naif.

Metode: Penelitian observasional cross-sectional ini melibatkan pasien HIV/AIDS naif di RS Mohammad Hoesin Palembang. Proses kematian sel T CD4 dianalisis menggunakan pemeriksaan *flow cytometry* terhadap caspase 3 (apoptosis), RIPK3 (nekroptosis), dan caspase 1 (piroptosis).

Hasil: Proporsi kematian sel T CD4 melalui piroptosis (positif caspase 1) mencapai 94 %, jauh lebih tinggi dibandingkan apoptosis (6,620 %) dan nekroptosis (0,265 %). Perbedaan ini signifikan dan menunjukkan dominasi mekanisme inflamasi dalam kematian sel T CD4.

Kesimpulan: Piroptosis merupakan mekanisme utama kematian sel T CD4 pada pasien HIV/AIDS naif di RS Mohammad Hoesin Palembang. Pemahaman mekanisme ini penting untuk pengembangan strategi terapi imunomodulator yang lebih efektif.

Kata kunci: Apoptosis, Nekroptosis, Piroptosis, Sel T CD4, Caspase 3, RIPK3, Caspase 1, HIV/AIDS Naif.

ABSTRACT

Comparison of the Proportion of Apoptosis, Necroptosis, and Pyroptosis Occurrence in CD4 T Cell Death Process Using Caspase 3, RIPK3, and Caspase 1 Markers in Naïve HIV/AIDS Patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang

Background. Depletion of CD4 T cells is a hallmark of HIV infection, contributing to immune dysfunction and progression to AIDS. CD4 T cell death occurs through multiple pathways including apoptosis, necroptosis, and pyroptosis, marked respectively by caspase 3, RIPK3, and caspase 1. This study aimed to compare the proportions of these mechanisms in naïve HIV/AIDS patients.

Methods. This cross-sectional observational study involved naïve HIV/AIDS patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang. CD4 T cell death pathways were analyzed using flow cytometry for caspase 3 (apoptosis), RIPK3 (necroptosis), and caspase 1 (pyroptosis).

Results. Pyroptosis (caspase 1 positive) accounted for 94 % of CD4 T cell death, which was significantly higher than apoptosis (6,620 %) and necroptosis (0,265 %). These findings emphasize the inflammatory nature of CD4 T cell loss in HIV pathogenesis.

Conclusion. Pyroptosis is the dominant mechanism of CD4 T cell death in naïve HIV/AIDS patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Understanding these mechanisms is essential for developing more effective immunomodulatory therapies.

Keywords. Apoptosis, Necroptosis, Pyroptosis, CD4 T cells, Caspase 3, RIPK3, Caspase 1, Naïve HIV/AIDS.

RINGKASAN

PERBANDINGAN PROPORSI KEJADIAN APOPTOSIS, NEKROPTOSIS, DAN PIROPTOSIS DALAM PROSES KEMATIAN SEL T CD4 DENGAN PENANDA CASPASE 3, RIPK3, DAN CASPASE 1 PADA PASIEN HIV/AIDS NAIF DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa disertasi, Juni 2025

Harun Hudari; Dibimbing oleh Muhammad Irsan Saleh, Chairil Anwar, dan Zulkhair Ali

113+ halaman, 16 gambar, 14 tabel

Infeksi HIV/AIDS ditandai dengan penurunan jumlah sel T CD4 yang berperan penting dalam sistem imun. Penurunan ini disebabkan oleh kematian sel melalui berbagai jalur, yaitu apoptosis, nekroptosis, dan piroptosis. Masing-masing jalur memiliki mekanisme dan penanda molekuler yang khas, yaitu caspase 3 untuk apoptosis, RIPK3 untuk nekroptosis, dan caspase 1 untuk piroptosis. Studi ini bertujuan untuk membandingkan proporsi kejadian ketiga mekanisme kematian tersebut pada pasien HIV/AIDS naif di RS Mohammad Hoesin Palembang.

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain cross-sectional yang melibatkan sejumlah pasien HIV/AIDS naif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan secara purposive, dengan analisis jalur kematian sel T CD4 menggunakan metode immunohistokimia dan flow cytometry untuk mendeteksi ekspresi caspase 3, RIPK3, dan caspase 1. Data dianalisis secara kuantitatif untuk memperoleh proporsi kejadian apoptosis, nekroptosis, dan piroptosis, serta dilakukan uji statistik untuk membandingkan perbedaan antar mekanisme kematian tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa proporsi piroptosis sebagai mekanisme kematian sel T CD4 lebih dominan dibandingkan apoptosis dan nekroptosis pada pasien HIV/AIDS naif. Proporsi apoptosis dan nekroptosis menunjukkan variasi yang cukup besar antar individu, namun secara keseluruhan lebih rendah dibanding piroptosis. Temuan ini mengindikasikan bahwa inflamasi yang dipicu oleh piroptosis berperan besar dalam patogenesis HIV dan menyebabkan kerusakan sel T yang masif.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa piroptosis merupakan mekanisme utama kematian sel T CD4 pada pasien HIV/AIDS naif di RS Mohammad Hoesin Palembang. Pemahaman yang mendalam terhadap mekanisme kematian sel T CD4 ini penting sebagai dasar pengembangan terapi imunomodulator yang lebih efektif dalam mengurangi kehilangan sel T CD4 dan memperbaiki fungsi imun pasien HIV/AIDS. Rekomendasi penelitian selanjutnya adalah mengkaji intervensi yang dapat menghambat jalur piroptosis untuk menurunkan progresivitas penyakit.

SUMMARY

COMPARISON OF THE PROPORTION OF APOPTOSIS, NECROPTOSIS, AND PYROPTOSIS IN CD4 T CELL DEATH WITH CASPASE 3, RIPK3, AND CASPASE 1 MARKERS IN TREATMENT-NAÏVE HIV/AIDS PATIENTS AT MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG.

Scientific paper in the form of dissertation, July 2025

*Harun Hudari; Supervised by Muhammad Irsan Saleh, Chairil Anwar, Zulkhair Ali
113+ pages, 16 figures, 14 tables,*

HIV/AIDS infection is characterized by a decrease in the number of CD4 T cells, which play an important role in the immune system. This decrease is caused by cell death through several pathways, namely apoptosis, necroptosis, and pyroptosis. Each pathway has distinctive molecular mechanisms and markers, namely caspase 3 for apoptosis, RIPK3 for necroptosis, and caspase 1 for pyroptosis. This study aims to compare the proportion of these three cell death mechanisms in treatment-naïve HIV/AIDS patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

This research is an observational study with a cross-sectional design involving treatment-naïve HIV/AIDS patients who meet inclusion and exclusion criteria. Sampling was performed purposively, with analysis of CD4 T cell death pathways using immunohistochemistry and flow cytometry to detect expression of caspase 3, RIPK3, and caspase 1 markers. Data were analyzed quantitatively to obtain the proportions of apoptosis, necroptosis, and pyroptosis, and statistical tests were conducted to compare differences among these cell death mechanisms.

The results showed that pyroptosis proportion as a CD4 T cell death mechanism was more dominant compared to apoptosis and necroptosis in treatment-naïve HIV/AIDS patients. The proportions of apoptosis and necroptosis varied considerably among individuals but were overall lower than pyroptosis. These findings indicate that inflammation triggered by pyroptosis plays a major role in HIV pathogenesis and causes massive CD4 T cell damage.

The conclusion of this study is that pyroptosis is the primary mechanism of CD4 T cell death in treatment-naïve HIV/AIDS patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang. A deeper understanding of CD4 T cell death mechanisms is important as a basis for developing more effective immunomodulatory therapies to reduce CD4 T cell loss and improve immune function in HIV/AIDS patients. The recommended future research is to investigate interventions that can inhibit the pyroptosis pathway to reduce disease progression.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
1.1 Tujuan Penelitian.....	3
1.5 Manfaat penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 Definisi.....	Error! Bookmark not defined.
2.2 Epidemiologi.....	Error! Bookmark not defined.
2.3 Faktor Risiko HIV/AIDS	Error! Bookmark not defined.
2.4 HIV.....	Error! Bookmark not defined.
2.5 Replikasi HIV	Error! Bookmark not defined.
2.7 Manifestasi Klinis	Error! Bookmark not defined.
2.8 Stadium Klinis.....	Error! Bookmark not defined.
2.9 Diagnosis HIV.....	Error! Bookmark not defined.
2.10 Penatalaksanaan	Error! Bookmark not defined.
2.11 Fase penurunan sel T CD4 dalam infeksi HIV	Error! Bookmark not defined.
2.12 Mekanisme penurunan jumlah sel T CD4.....	Error! Bookmark not defined.
2.13 Jalur utama kematian sel.....	Error! Bookmark not defined.
2.14 Perbedaan mekanisme apoptosis, nekroptosis, dan piroptosis.....	Error! Bookmark not defined.
2.15 Pemeriksaan flow cytometry untuk pemeriksaan jalur kematian sel	Error! Bookmark not defined.
2.16 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep..	Error! Bookmark not defined.

BAB III METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Jenis Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.4 Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.5 Definisi Operasional.....	Error! Bookmark not defined.
3.6 Cara Kerja Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.7 Pengolahan dan analisis data.....	Error! Bookmark not defined.
3.8 Persyaratan Etik	Error! Bookmark not defined.
3.9 Alur penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
BAB IV HASIL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
BAB V PEMBAHASAN	62
5.1 Data Dasar Subyek Penelitian.....	62
5.2 Proporsi kejadian Apoptosis, Nekroptosis dan Piroptosis terhadap kematian sel T CD4 pada pasien infeksi HIV Naif di RS Mohammad Hoesin Palembang	68
5.3 Keterbatasan penelitian	71
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	72
6.1 Simpulan.....	72
6.2 Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Stuktur HIV	8
Gambar 2 Replikasi HIV.....	9
Gambar 3 Bagan Alir pemeriksaan HIV untuk diagnosis serologis pada ≥ 18 bulan	15
Gambar 4 Bagan alir tindak lanjut pasca diagnosis HIV	19
Gambar 5 Alur pemeriksaan viral load HIV untuk pemantauan pengobatan ARV	19
Gambar 6. Riwayat perjalanan alamiah infeksi HIV dan AIDS	26
Gambar 7. Jalur kematian sel utama	29
Gambar 8. Jalur kematian sel karena infeksi virus RNA	30
Gambar 9. Proses Apoptosis	31
Gambar 10. Proses Nekroptosis	33
Gambar 11. Proses Piroptosis	34
Gambar 12. Kerangka teori peneliti	39
Gambar 13. Kerangka konsep penelitian	40
Gambar 14. Alur penelitian.....	54
Gambar 15. Proses pemeriksaan apoptosis, necroptosis dan piroptosis dengan flowcytometry	57
Gambar 16. Diagram Proporsi Apoptosis, Nekroptosis Dan Piroptosis.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi menurut WHO berdasarkan imunologi (jumlah CD4)	13
Tabel 2. Pilihan paduan TPT yang direkomendasikan.....	17
Tabel 3. Pilihan regimen Antiretroviral lini pertama untuk dewasa dan remaja yang akan memulai terapi	20
Tabel 4. Kriteria Gagal Terapi	22
Tabel 5. Regimen ARV lini kedua untuk dewasa dan remaja	23
Tabel 6. Nekroptosis pada infeksi HIV	24
Tabel 7. Definisi Operasional	39
Tabel 8. Karakteristik Klinis Subyek Penelitian	55
Tabel 9. Karakteristik Laboratorium Subyek Penelitian.....	56
Tabel 10. Nilai Caspase 3, RIP 3 dan Caspase 1 Subyek Penelitian.....	58
Tabel 11. Karakteristik variabel penelitian	58
Tabel 12. Korelasi CD4 dengan Apoptosis, Nekroptosis dan Piroptosis.....	59
Tabel 13. Korelasi <i>viral load</i> dengan Apoptosis, Nekroptosis, dan Piroptosis...	60
Tabel 14. Korelasi Stadium Klinis dengan Apoptosis, Nekroptosis, dan Piroptosis.....	60

DAFTAR SINGKATAN

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ARV	Antiretroviral
AZT	Zidovudin
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
Cgas	Cyclic GMP–AMP synthase
CMV	<i>cytomegalovirus</i>
CypA	Cyclophilin A
DNA	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
FLICA	<i>Fluorescent Inhibitor of Caspase</i>
GALT	<i>gut-associated lymphoid tissue</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
GSDM	Gasdermin
IFN	<i>Interferon</i>
IFI16	<i>interferon inducible protein 16</i>
IRF	<i>interferon regulatory factor</i>
IMS	Infeksi menular seksual
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HSV	<i>Herpes simplex viruses</i>
LSL	Lelaki suka lelaki
MCMV	murine cytomegalovirus
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MLKL	<i>mixed-lineage kinase domain-like protein</i>
MPT	<i>mitochondrial permeability transition</i>
NCCD	<i>The Nomenclature Committee on Cell Death</i>
Nef	<i>negative regulatory factor</i>
NF-κB	<i>Nuklir factor-kappa B</i>
Nef	<i>negative regulatory factor</i>
NNRTI	<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NRTI	<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
NVP	Nevirapin
ODHIV	orang yang hidup dengan HIV
PAMPs	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PCP	<i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>
PGAM5	fosfogliserat mutase 5
PRRs	<i>pathogen-recognition receptors</i>
RIG-I	<i>Retinoic acid-inducible gene I</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RIPK	<i>reseptor-interacting protein kinase</i>
STING	<i>Stimulator of interferon genes</i>
Tat	<i>trans-activator of transcription</i>

TcR	<i>T cell receptor</i>
TDF	Tenofovir
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF	<i>Tumor Necroting Factor</i>
Vpr	Viral protein R

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Di seluruh dunia saat ini diperkirakan prevalensi pasien HIV sebesar 39.9 juta jiwa berdasarkan data tahun 2023, dengan kasus baru HIV tercatat sebesar 1,3 juta jiwa. Infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan infeksi kronik virus RNA, di mana virus tersebut memiliki kemampuan berintegrasi dengan DNA pejamu (manusia), sehingga terjadi modifikasi sistem imun yang menyebabkan kematian sel T CD4 dan supresi kekebalan jangka panjang. Hasil akhir dari infeksi virus ini adalah disfungsi sistem imun, replikasi virus yang progresif, dan persistensi keberadaan virus di dalam tubuh yang menyebabkan pejamu mudah untuk mengalami infeksi oportunistik.¹⁻⁴

Penurunan jumlah CD4 berakibat langsung pada penurunan sistem imun penderita sehingga beresiko terjadinya infeksi oportunistik yang dapat berakibat terjadinya kematian pasien. Penyebab menurunnya jumlah CD4 tersebut adalah karena tingginya proses kematian sel CD4 melalui proses apoptosis. Namun selain proses apoptosis, beberapa penelitian juga membuktikan bahwa kematian sel dapat terjadi karena proses nekroptosis dan piroptosis.⁵⁻⁸

Apoptosis merupakan bentuk kematian sel terprogram yang ditandai dengan penghancuran sel secara teratur menjadi vesikel kecil atau badan apoptosis.² Nekroptosis merupakan salah satu subtype dari nekrosis terprogram yang terjadi setelah stimulasi dengan sitokin proinflamasi seperti TNF- α ketika jalur apoptosis diblokir. Nekroptosis terjadi melalui pembentukan nekrosom yang merupakan suatu kompleks dari 3 jenis protein yang terdiri dari RIPK1, RIPK3, dan MLKL. Sedangkan piroptosis adalah tipe kematian sel yang terjadi akibat kehilangan integritas membran plasma yang diinduksi oleh aktivasi caspase 1 yang selanjutnya memproses sitokin interleukin (IL) -1 β dan IL-18 yang akhirnya membentuk gasdermin D (GSDMD) sehingga terbentuk pori-pori pada membran plasma.⁷⁻⁸

Selama ini banyak penelitian mendapatkan hasil bahwa mayoritas penurunan sel T CD4 pada pasien HIV adalah akibat kematian sel melalui proses apoptosis sebagaimana dinyatakan oleh Vijayan dkk (2017), akan tetapi pada beberapa penelitian terbaru juga menemukan adanya peran nekroptosis dan

piroptosis. Bukti mengenai peran nekroptosis dan piroptosis dalam proses kematian sel T CD4 masih sedikit dan kontroversial. Pan dkk (2014) menemukan bahwa nekroptosis terjadi pada sel T CD4 dan sel Jurkat yang diinfeksi oleh HIV jenis *chemokine receptor 5* (CCR5) dan *CXC chemokine receptor 4* (CXCR4). Dari penelitian tersebut diketahui terjadi sekitar 44,47 % nekroptosis dan 48,16% apoptosis pada sel T CD4 dan pemberian Necrostatin-1 dalam nekroptosis dapat mensupresi sekitar 50% nekroptosis. Penelitian Terahara dkk (2020) membuktikan bahwa nekroptosis terjadi pada sel T CD4 melalui pemeriksaan *western blood*. Sebaliknya pada penelitian He dkk (2022) ditemukan bahwa nekroptosis pada sel T CD4 hanya terjadi sekitar 0,5%. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Zhang dkk (2019) bahwa kematian sel T CD4 tidak terkait dengan apoptosis dan nekroptosis.⁹⁻

11

Disisi lain piroptosis juga saat ini diidentifikasi sebagai mekanisme utama penurunan sel T CD4 pada infeksi HIV dan diyakini sebagai 95% penyebab penurunan jumlah sel T CD4. Gilad Doitsh dkk (2014) melakukan kultur sel limfoid dari tonsil atau HLAc (*The human lymphoid aggregate culture* yang diinfeksi HIV dan diberikan inhibitor caspase-1 dan caspase-3, serta inhibitor RIPK1 (necrostatin). Hasil penelitian tersebut menemukan bahwa kematian sel tidak mencerminkan terjadinya nekroptosis. Sebaliknya penelitian ini menunjukkan kematian sel 95% terjadi pada sel yang sedang dalam fase istirahat oleh sistem imun seluler dengan perantaraan caspase 1 dan 3 yaitu proses piroptosis dan apoptosis.

12, 13, 14

Oleh karena masih belum ada penelitian dan bukti klinis mengenai perbandingan peran apoptosis, nekroptosis dan piroptosis pada kematian sel T CD4 dan terdapat beberapa hasil yang masih kontroversial maka penelitian ini dilakukan untuk menjadi gambaran mengenai mekanisme kematian sel apa yang secara proporsional paling banyak terjadi dan mendasari terjadinya penurunan jumlah sel T CD4. Diharapkan juga penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya dalam menemukan peluang bagi pengobatan HIV AIDS di masa depan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan proporsi kejadian apoptosis, nekroptosis dan piroptosis dalam proses kematian sel T CD4 dengan penanda caspase 3, RIPK 3 dan caspase 1 pada pasien HIV/AIDS Naif di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran proporsi kejadian apoptosis, nekroptosis dan piroptosis pada proses kematian sel T CD4 dengan penanda caspase 3, RIPK 3 dan caspase 1 pada pasien HIV/AIDS Naif di RS Mohammad Hoesin Palembang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien HIV Naif di RS Mohammad Hoesin Palembang
2. Mengetahui karakteristik laboratorium pasien HIV Naif di RS Mohammad Hoesin Palembang
3. Mengukur jumlah sel T CD4 pasien HIV Naif di RS Mohammad Hoesin Palembang
4. Mengukur persentase apoptosis pada pasien HIV naif di RS Mohammad Hoesin Palembang
5. Mengukur persentase nekroptosis pada pasien HIV naif di RS Mohammad Hoesin Palembang
6. Mengukur persentase piroptosis pada pasien HIV naif di RS Mohammad Hoesin Palembang

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian untuk Masyarakat

Melalui penelitian ini, diharapkan dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk menemukan pengobatan baru yang mencegah penurunan sel T CD4 yang bisa menurunkan angka kematian akibat penyakit infeksi HIV AIDS.

1.4.2 Manfaat Penelitian untuk Tenaga Kesehatan

Dengan mengetahui peran apoptosis, nekroptosis dan piroptosis terhadap kematian sel T CD4 dapat menjadi wawasan baru bagi tenaga kesehatan dalam penanganan penyakit infeksi HIV AIDS.

1.5.3 Manfaat Penelitian untuk Ilmu Pengetahuan

Sebagai data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam rangka mencari pengobatan baru bagi pasien HIV AIDS di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Doychinov N. HIV [Internet]. WHO. 2022 [cited 2023 Jun 22]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
2. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 2022 Tentang Penanggulangan Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immunodeficiency Syndrome, dan Infeksi Menular Seksual. 2022. 35–55 p.
3. Adi Ahdiat. Indonesia Punya Pengidap HIV Terbanyak di Asia Tenggara. <https://databoks.katadata.co.id/datapublish/2022/09/22/indonesia-punya-pengidap-hiv-terbanyak-di-asia-tenggara>. 2022.
4. Badan Pusat Statistik Provinsi Sumatera Selatan. Jumlah Kasus Penderita Penyakit (Kasus), 2020-2022. <https://sumsel.bps.go.id/indicator/30/375/1/jumlah-kasus-penderita-penyakit.html>. 2022.
5. Alwi I. Human Immunodeficiency Virus (HIV)/ Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) dalam Penatalaksanaan di Bidang Ilmu Penyakit Dalam Panduan Praktis Klinis. Alwi I SSRH, editor. Jakarta: Interna Publishing; 2019.
6. Angel A. Justiz Vaillant; Roopa Naik. HIV-1 Associated Opportunistic Infections. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539787/>. 2023.
7. Rex DAL, Prasad TSK. Revisiting Regulated Cell Death Responses in Viral Infections. *International Journal Of Molecular Science* , 23 (13) ; 2022. 1-34
8. Kim Y, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, Hwang S. Trends of Cause of Death among Human Immunodeficiency Virus Patients and the Impact of Low CD4 Counts on Diagnosis to Death: a Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2020 Nov 9;35(43).
9. Vijayan KV, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
10. Anthony S. Fauci GKFHCL. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders dalam *Harrisons's principles of Internal Medicine*. 21st ed. Loscalzo dkk, editor. Vol. 1. USA: MC GRAW HILL; 2018. 5754–5766 p.
11. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. Vol. 18, *Cellular and Molecular Immunology*. Springer Nature; 2021. p. 1106–21.
12. Pan T, Wu S, He X, Luo H, Zhang Y, Fan M, et al. Necroptosis takes place in Human Immunodeficiency Virus type-1 (HIV-1)-infected CD4+ T lymphocytes. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4).
13. He X, Aid M, Ventura JD, Borducchi E, Lifton M, Liu J, et al. Rapid Loss of CD4 T Cells by Pyroptosis during Acute SIV Infection in Rhesus Macaques. *J Virol*. 2022 Sep 14;96(17).

14. 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 Jan 1;23(1).
15. Paim AC, Badley AD, Cummings NW. Mechanisms of Human Immunodeficiency Virus Associated Lymphocyte Regulated Cell Death. *AIDS Research And Human Retroviruses.* 2020 36;2. p.101-15
16. Huo J, Xie W, Fan X, Sun P. Pyroptosis, apoptosis and necroptosis molecular subtype derived prognostic signature universal applicable for gastric cancer-A large sample and multicenter retrospective analysis. *Computers in Biology and Medicine.* 2022;149: p. 1-15.
17. Vaidya SA, Korner C, Sirignano MN, Amero M, Bazner S, Rychert J, et al. Tumor necrosis factor α is associated with viral control and early disease progression in patients with HIV type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases.* 2014 Oct 1;210(7):1042–6.
18. Zhang, C., Song, J. W., Huang, H. H., Fan, X., Huang, L., Deng, J. N., Tu, B., NLRP3 inflammasome induces CD4⁺ T cell loss in chronically HIV-1-infected patients. *The Journal of clinical investigation*, 131(6), e138861.
19. Wan P, Yan J, Liu Z. Methodological advances in necroptosis research: From challenges to solutions. *Journal of the National Cancer Center. Chinese National Cancer Center*; 2022.
20. CDC. Guidelines for the Performance of CD4⁺ T-Cell Determinations in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019952.htm>
21. Pietkiewicz S, Schmidt JH, Lavrik IN. Quantification of apoptosis and necroptosis at the single cell level by a combination of Imaging Flow Cytometry with classical Annexin V/propidium iodide staining. *J Immunol Methods.* 2015 Aug 1;423:99–103.
22. Samson AL, Zhang Y, Geoghegan ND, Gavin XJ, Davies KA, Mlodzianoski MJ, et al. MLKL trafficking and accumulation at the plasma membrane control the kinetics and threshold for necroptosis. *Nat Commun.* 2020 Dec 1;11(1).
23. Zheng, X., Chen, W., Gong, F., Chen, Y., & Chen, E. The Role and Mechanism of Piroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis : A Review, *Frontiers In Immunology.* July 2021, Vol 12.
24. Centers for disease control and prevention. HIV Risk Behaviors. Diakses dari <https://www.cdc.gov/hiv/risk/estimates/riskbehaviors.html>. 2021.
25. James R S V. Acquired Immune Deficiency Syndrome. Diambil dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537293/#:~:text=HIV%20is%20a%20retrovirus%20which,off%20opportunistic%20infections%20and%20malignancies>. 2022.
26. Nasronudin. Virologi HIV dalam Buku Ajar Penyakit Dalam. VI. Setiawati S, editor. Vol. 3. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 898–900 .

27. Galluzzi L, Vitale I, Molecular Mechanisms of Cell Death : recommendations of the Nomenclature Committee of Cell Death 2018. : Cell death and Differentiations (2018) 25 ; 486-541.
28. Parwati T. Immunopatogenesis infeksi HIV dalam Buku Ajar Penyakit Dalam. Vol. 3. 2014. 952–960 p.
29. Altfeld M, Gale M. Innate immunity against HIV-1 infection. Vol. 16, Nature Immunology. Nature Publishing Group; 2015. 554–62.
30. Karnen Garna Baratawidjaja IR. IMUNOLOGI DASAR. 11th ed. Vol. 1. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014. 226–228 p.
31. Paul U Cameron. HIV immunology [Internet]. <https://hivmanagement.ashm.org.au/hiv-immunology/>. [cited 2023 Jul 7]. Available from: <https://hivmanagement.ashm.org.au/hiv-immunology/>
32. Nelwan E dan WR. Gejala dan Diagnosis HIV dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. VI. Setiawati S AI dkk, editor. Vol. 2. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 911–915 p.
33. Robert J Carpenter. Early Symptomatic HIV Infection. Diakses dari: <https://reference.medscape.com/article/211873-overview>. 2022.
34. Doitsh G, Galloway NLK, Geng X, Cell Death by Pyroptosis Drives CD4 T-Cell Depletion in HIV-1 Infection, Vol 505. NATURE; 2014. p 509-14
35. WHO. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection, 2nd edition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374293/>. 2016.
36. Arias I. Blood CD4 T cells are resistant to cell death by pyroptosis during HIV infection [Internet]. [cited 2003 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627664/>
37. Yang Y, Jiang G, Zhang P, Fan J. Programmed cell death and its role in inflammation. Vol. 2, Military Medical Research. BioMed Central Ltd.; 2015.
38. Rex DAB, Prasad TSK, Kandasamy RK. Revisiting Regulated Cell Death Responses in Viral Infections. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
39. 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].
40. Laporan eksekutif perkembangan HIV AIDS dan penyakit infeksi menular seksual (PIMS) triwulan IV tahun 2022. [Internet]. [cited 2024 Sep 3]
41. Campbell GR, To RK, Zhang G, Spector SA. SMAC mimetics induce autophagy-dependent apoptosis of HIV-1-infected macrophages. Cell Death Dis. 2020 Jul 1;11(7).
42. Zhang G, Luk BT, Wei X, Campbell GR, Fang RH, Zhang L, et al. Selective cell death of latently HIV-infected CD4+ T cells mediated by autosis inducing nanopeptides. Cell Death Dis. 2019 Jun 1;10(6).

43. Dai W, Cheng J, Leng X, Hu X, Ao Y. The potential role of necroptosis in clinical diseases (Review). Vol. 47, International Journal of Molecular Medicine. Spandidos Publications; 2021.
44. Ekabe CJ, Clinton NA, Kehbila J, Franck NC. The role of inflammasome activation in early HIV infection. *J Immunol Res*. 2021;2021:1487287.
45. Shao W, Yang Z, Fu Y. The Pyroptosis Related Signature Predicts Prognosis and Indicates Immune Microenvironment Infiltration in Gastric Cancer. Vol. 9, Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021. p. 1-6
46. Upton JW, Shubina M, Balachandran S. RIPK3-driven cell death during virus infections. Vol. 277, Immunological Reviews. BJDoutsh ackwell Publishing Ltd; 2017. p. 90–101.
47. Sharif M, Baek Y Bin, Nguyen TH, Soliman M, Cho KO. Porcine sapovirus-induced RIPK1-dependent necroptosis is proviral in LLC-PK cells. *PLoS One*. 2023 Feb 1;18(2):e0279843.
48. Nogusa S, Thapa RJ, Dillon CP, Liedmann S, Oguin TH, Ingram JP, et al. RIPK3 Activates Parallel Pathways of MLKL-Driven Necroptosis and FADD-Mediated Apoptosis to Protect against Influenza A Virus. *Cell Host Microbe*. 2016 Jul 13;20(1):13–24.
49. Huang Z, Wu SQ, Liang Y, Zhou X, Chen W, Li L, et al. RIP1/RIP3 binding to HSV-1 ICP6 initiates necroptosis to restrict virus propagation in mice. *Cell Host Microbe*. 2015 Feb 11;17(2):229–42.
50. Soliman M, Seo JY, Baek YB, Park JG, Kang MI, Cho KO, et al. Opposite Effects of Apoptotic and Necroptotic Cellular Pathways on Rotavirus Replication VIRUS-CELL INTERACTIONS. Vol. 96, Journal of Virology jvi.asm.org. 2022.
51. Pandey P, Karupiah G. Targeting tumour necrosis factor to ameliorate viral pneumonia. Vol. 289, FEBS Journal. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 883–900.
52. Pasquereau S, Kumar A, Herbein G. Targeting TNF and TNF receptor pathway in HIV-1 infection: From immune activation to viral reservoirs. Vol. 9, Viruses. MDPI AG; 2017.
53. Kumar A, Abbas W, Herbein G. TNF and TNF receptor superfamily members in HIV infection: New cellular targets for therapy? Vol. 2013, Mediators of Inflammation. 2013.
54. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine*. 2018 Jan 1;101:14–8.
55. Wang D, Jiang Y, Song Y, Zeng Y, Li C, Wang X, et al. Altered t-cell subsets are associated with dysregulated cytokine secretion of cd4+ t cells during hiv infection. *J Inflamm Res*. 2021;14:5149–63.
56. Dahlan M. Sopiudin. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. 3rd ed. Jakarta: Salemba Medika; 2010. 76–78 p.
57. Cloud-clone corp. ELISA Kit for Tumor Necrosis Factor Alpha (TNFa). <https://www.cloud-clone.us/elisa/ELISA-Kit-for-Human-Tumor-Necrosis-Factor-Alpha-TNF-a-2282.htm>. 2023.

58. Bertho ÁL, Santiago MA, Coutinho SG. Flow Cytometry in the Study of Cell Death. Vol. 95, Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
59. Aftafiyani Mahrom C. Pengaruh Jumlah Produksi Interleukin-2 (IL-2) Terhadap Paparan Gelombang Elektromagnetik Frekuensi Radio GSM 900 MHz dengan Kultur Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC). Vol. 2, Magnetic: Research Journal Of Physics and It's Application. 2022.
60. Dahlan M. Sopiudin. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. 5th ed. Jakarta: Salemba Medika; 2001. 175–179 .
61. 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
62. Muñoz-Arias I, Doitsh G, Yang Z, Sowinski S, Ruelas D, Greene WC. Blood- Derived CD4 T Cells Naturally Resist Piroptosis during Abortive HIV-1 Infection. *Cell Host Microbe*. 2015;18(4): 463-470
63. Li J, Cao F, Yin H. Ferroptosis : Past, Present, Future. *Cell Death And Disease*. 2020.; 11(88): 1-13
64. Xiao Q, Yan L, Han J. Metabolism-dependent ferroptosis promotes mitochondrial dysfunction and inflammation in CD4⁺ T lymphocytes in HIV-infected immune non-responders. *The Lancet*. 2022 ; Vol 86: 1-19