

KEMATIAN SEL TERPROGRAM (APOPTOSIS)***Programmed Cell Death (Apoptosis)*****Yanti Fitri Yasa¹, Suharni²****^{1,2}Universitas Baiturrahmah****Email: yantifitriyasa@fk.unbrah.ac.id****Abstract**

Apoptosis is a programmed cell death mechanism that plays a crucial role in maintaining cellular homeostasis, tissue development, and eliminating damaged cells. Disruption of apoptosis regulation is known to contribute to various diseases, such as cancer and neurodegenerative disorders. Therefore, studying the mechanisms of apoptosis is crucial to strengthen our biological understanding and its clinical implications. This study employed a descriptive-analytical literature review approach. Data were obtained from international scientific articles published in reputable databases and analyzed qualitatively to examine the molecular mechanisms, apoptosis pathways, and the role of key regulators in programmed cell death. The results indicate that apoptosis proceeds through two main pathways: the intrinsic pathway involving mitochondria and the release of pro-apoptotic factors, and the extrinsic pathway triggered by the activation of death receptors. Both pathways culminate in the activation of caspases, the primary executors of apoptosis. Furthermore, additional regulatory mechanisms were identified that refine the classical apoptosis model. Apoptosis is a highly controlled and integrated biological process, playing a crucial role in the balance and continuity of cellular function. A comprehensive understanding of the mechanisms of apoptosis provides a crucial contribution to the development of therapeutic approaches based on the regulation of programmed cell death.

Keywords: *apoptosis, programmed cell death, caspase, extrinsic pathway, and mitochondrial apoptosis*

Abstrak

Apoptosis merupakan mekanisme kematian sel terprogram yang berperan penting dalam menjaga homeostasis seluler, perkembangan jaringan, dan eliminasi sel yang mengalami kerusakan. Gangguan regulasi apoptosis diketahui berkontribusi terhadap berbagai penyakit, seperti kanker dan gangguan neurodegeneratif, sehingga kajian mengenai mekanisme apoptosis menjadi penting untuk memperkuat pemahaman biologis dan implikasi klinisnya. Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan pendekatan deskriptif-analitis. Data diperoleh dari artikel ilmiah internasional yang dipublikasikan pada basis data bereputasi dan dianalisis secara kualitatif untuk mengkaji mekanisme molekuler, jalur apoptosis, serta peran regulator utama dalam kematian sel terprogram. Hasil kajian menunjukkan bahwa apoptosis berlangsung melalui dua jalur utama, yaitu jalur intrinsik yang melibatkan mitokondria dan pelepasan faktor pro-apoptotik, serta jalur ekstrinsik yang dipicu oleh aktivasi reseptor kematian. Kedua jalur tersebut bermuara pada aktivasi caspase sebagai eksekutor utama apoptosis. Selain itu, ditemukan adanya mekanisme regulasi tambahan yang memperhalus model apoptosis klasik. Apoptosis merupakan proses biologis yang sangat terkontrol dan terintegrasi, serta memiliki peran krusial dalam keseimbangan dan kelangsungan fungsi seluler. Pemahaman yang komprehensif mengenai mekanisme apoptosis memberikan kontribusi penting bagi pengembangan pendekatan terapeutik berbasis regulasi kematian sel terprogram

Kata Kunci: apoptosis, programmed cell death, caspase, extrinsic pathway, and mitochondrial apoptosis

PENDAHULUAN

Kematian sel merupakan proses biologis fundamental yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan dan integritas organisme multiseluler. Secara umum, kematian sel dapat terjadi melalui mekanisme yang tidak terkontrol seperti nekrosis, maupun melalui mekanisme yang terprogram dan teratur yang dikenal sebagai *programmed cell death* (PCD). Salah satu bentuk PCD yang paling banyak dipelajari dan memiliki peran sentral dalam fisiologi sel adalah apoptosis (MedComm, 2024). Apoptosis merupakan mekanisme kematian sel terprogram yang dikendalikan secara genetik dan berlangsung melalui serangkaian peristiwa molekuler yang terkoordinasi. Proses ini memungkinkan eliminasi sel yang rusak, tidak diperlukan, atau berpotensi berbahaya tanpa memicu respons inflamasi yang merugikan jaringan sekitarnya. Oleh karena itu, apoptosis memiliki peran penting dalam perkembangan embrio, diferensiasi jaringan, homeostasis seluler, serta regulasi sistem imun¹.

Secara molekuler, apoptosis berlangsung melalui dua jalur utama, yaitu jalur intrinsik (mitokondria) dan jalur ekstrinsik (reseptor kematian). Jalur intrinsik dipicu oleh stres intraseluler seperti kerusakan DNA, stres oksidatif, atau gangguan metabolik, yang menyebabkan perubahan permeabilitas membran mitokondria dan pelepasan faktor pro-apoptotik seperti *cytochrome c*. Pelepasan faktor ini selanjutnya mengaktifkan *apoptosome* dan caspase inisiator yang mengarah pada aktivasi caspase eksekutor^{2,3}. Sebaliknya, jalur ekstrinsik dipicu oleh ikatan ligan kematian dengan reseptor spesifik di permukaan sel, yang kemudian mengaktifkan rangkaian sinyal menuju aktivasi caspase-8 dan eksekusi apoptosis.³

Caspase merupakan komponen kunci dalam pelaksanaan apoptosis dan berfungsi sebagai protease sistin yang memotong protein target pada residu aspartat tertentu. Aktivasi berantai caspase memastikan bahwa proses kematian sel berlangsung secara terkontrol dan efisien. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa caspase tidak hanya berperan dalam apoptosis, tetapi juga menjadi regulator utama berbagai bentuk PCD lainnya, sehingga menempatkan apoptosis dalam jaringan regulasi kematian sel yang lebih kompleks.⁴

Disfungsi regulasi apoptosis telah dikaitkan dengan berbagai kondisi patologis. Hambatan apoptosis dapat menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali, sebagaimana terjadi pada kanker, sedangkan aktivasi apoptosis yang berlebihan dapat berkontribusi terhadap penyakit neurodegeneratif dan gangguan degeneratif lainnya.⁵ Selain itu, temuan mutakhir menunjukkan bahwa protein mitokondria tertentu, seperti LACTB, berperan dalam memodulasi struktur mitokondria untuk mempercepat pelepasan faktor apoptotik, sehingga memperluas pemahaman mengenai mekanisme intrinsik apoptosis.²

Meskipun apoptosis telah lama menjadi fokus penelitian, perkembangan studi molekuler terkini menunjukkan bahwa mekanisme ini terus mengalami perluasan konseptual, terutama dalam hubungannya dengan regulasi genetik, epigenetik, dan interaksi dengan jalur PCD lain. Oleh karena itu, kajian literatur yang komprehensif mengenai mekanisme, regulasi, dan peran apoptosis menjadi penting untuk memperkuat pemahaman ilmiah serta mendukung pengembangan

strategi terapeutik berbasis regulasi kematian sel terprogram. Berdasarkan latar belakang tersebut, artikel ini bertujuan untuk mengkaji secara sistematis mekanisme kematian sel terprogram melalui apoptosis, dengan menekankan pada jalur molekuler utama, peran regulator kunci, serta relevansinya dalam kondisi fisiologis dan patologis berdasarkan literatur ilmiah terkini.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (*literature review*) dengan pendekatan deskriptif-analitis. Studi literatur dipilih untuk menghimpun, menelaah, dan mensintesis temuan-temuan ilmiah yang relevan terkait mekanisme kematian sel terprogram melalui apoptosis, sehingga diperoleh pemahaman konseptual yang komprehensif dan terstruktur.

Sumber data dalam penelitian ini berupa artikel ilmiah internasional yang diperoleh dari basis data bereputasi internasional, meliputi *ScienceDirect*, *Nature Publishing Group*, *Springer*, *Wiley Online Library*, *MDPI*, *Frontiers*, dan *IntechOpen*. Seluruh artikel yang digunakan merupakan publikasi peer-reviewed dan ditulis dalam bahasa Inggris, dengan rentang publikasi tahun 2021–2026 untuk memastikan kebaruan informasi.

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis dengan menggunakan kata kunci utama dan kombinasinya, antara lain: “*apoptosis*”, “*programmed cell death*”, “*caspase*”, “*intrinsic pathway*”, “*extrinsic pathway*”, dan “*mitochondrial apoptosis*”. Penelusuran difokuskan pada artikel yang membahas mekanisme molekuler, regulasi, serta peran apoptosis dalam kondisi fisiologis dan patologis.

Kriteria Inklusi

Artikel dimasukkan dalam kajian ini apabila memenuhi kriteria berikut:

1. Membahas apoptosis atau *programmed cell death* secara eksplisit;
2. Mengkaji mekanisme molekuler, jalur apoptosis, atau regulator utama apoptosis;
3. Merupakan artikel jurnal ilmiah atau bab buku akademik yang terverifikasi dan peer-reviewed;
4. Relevan dengan konteks biologis, biomedis, atau penyakit;
5. Diterbitkan dalam rentang waktu yang relevan atau merupakan sumber fundamental yang diakui secara ilmiah.

Prosedur Seleksi Artikel

Proses seleksi artikel dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu:

1. Identifikasi awal, dengan mengumpulkan seluruh artikel yang diperoleh dari hasil penelusuran berdasarkan kata kunci;
2. Penyaringan judul dan abstrak, untuk memastikan kesesuaian topik dengan fokus apoptosis;
3. Penelaahan teks lengkap, untuk menentukan apakah artikel memenuhi seluruh kriteria inklusi;
4. Penetapan artikel inklusi, yang selanjutnya dianalisis dan disintesis dalam pembahasan.

Artikel yang tidak secara langsung membahas apoptosis atau hanya menyinggung kematian sel terprogram secara umum tanpa relevansi mekanistik dikeluarkan dari kajian.

Analisis data dilakukan secara kualitatif dengan cara membandingkan dan mensintesis temuan-temuan utama dari artikel terpilih. Setiap artikel dianalisis berdasarkan fokus penelitian, mekanisme apoptosis yang dibahas, serta kontribusinya terhadap pemahaman kematian sel terprogram. Hasil analisis kemudian disusun secara naratif dan terintegrasi untuk mendukung pembahasan mengenai jalur intrinsik, jalur ekstrinsik, peran caspase, dan relevansi apoptosis dalam kondisi fisiologis maupun patologis.

HASIL

Hasil kajian literatur menunjukkan bahwa apoptosis merupakan mekanisme kematian sel yang sangat konservatif dan terintegrasi, dengan mitokondria dan kaspase sebagai pengendali utama. Hampir seluruh studi yang dianalisis menegaskan keberadaan dua jalur utama apoptosis, yaitu jalur ekstrinsik dan intrinsik, yang berkonvergensi pada aktivasi kaspase eksekutor.

Selain itu, ditemukan bahwa apoptosis jarang bekerja secara tunggal. Dalam berbagai kondisi patologis, proses ini berinteraksi erat dengan jalur kematian sel lain serta respon imun, sehingga menentukan hasil akhir berupa kelangsungan hidup sel, inflamasi, atau eliminasi sel yang terkontrol.

PEMBAHASAN

Apoptosis sebagai “program bunuh diri sel” yang terkontrol dan fungsinya dalam homeostasis

Apoptosis merupakan bentuk kematian sel terprogram (*programmed cell death/PCD*) yang secara klasik digambarkan sebagai proses non-litik dan cenderung minim inflamasi, sehingga berperan penting dalam menjaga homeostasis jaringan, pembentukan organ selama perkembangan embrio, serta eliminasi sel yang mengalami kerusakan atau abnormalitas.^{6,7} Dua jalur utama apoptosis adalah jalur ekstrinsik (*death receptor-mediated*) dan jalur intrinsik (*mitochondria-mediated*), yang secara historis dipahami sebagai mekanisme terpisah.

Namun, pemahaman modern menekankan bahwa pembagian ini bukan sekadar “dua kotak terpisah”, melainkan jaringan sinyal yang saling terhubung, dengan banyak titik crosstalk dan mekanisme penguat (*signal amplification*) di hilir kaspase^{8,9}. Ulasan konseptual mengenai jalur intrinsik dan ekstrinsik menunjukkan bahwa pemicu dari permukaan sel, seperti aktivasi reseptor kematian, maupun stres internal seperti kerusakan DNA dan stres oksidatif atau retikulum endoplasma, pada akhirnya berkonvergensi pada aktivasi kaspase eksekutor yang menghasilkan perubahan morfologi khas apoptosis.

Selain dua jalur utama tersebut, literatur mutakhir juga menempatkan apoptosis dalam “peta besar” berbagai bentuk PCD lain, termasuk necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, dan autophagy-dependent cell death^{10,11}. Dalam berbagai kondisi patologis, apoptosis bukan satu-satunya mekanisme kematian sel, melainkan sering berperan sebagai poros utama yang berinteraksi dengan jalur kematian sel lain serta sistem imun. Hal ini terlihat jelas dalam kajian lintas bidang kanker, imunologi, dan neurologi yang menggambarkan jaringan PCD sebagai sistem adaptif terhadap stres seluler dan infeksi.^{6,12}

Ciri morfologi dan biokimia apoptosis: dari membran hingga inti sel

Secara morfologi, apoptosis memiliki karakteristik yang khas dan relatif konsisten, meliputi penyusutan sel (*cell shrinkage*) dan kondensasi sitoplasma, pembentukan membrane blebbing, kondensasi kromatin, serta fragmentasi DNA terkontrol. Selanjutnya, sel apoptotik terfragmentasi menjadi apoptotic bodies yang kemudian dikenali dan difagositosis oleh sel fagosit melalui proses efferocytosis, sehingga mencegah pelepasan isi sel yang dapat memicu inflamasi jaringan.^{7,13}

Dari sisi biokimia, “tanda tangan” apoptosis yang paling banyak digunakan dalam studi eksperimental meliputi aktivasi kaspase inisiator, seperti kaspase-8 pada jalur ekstrinsik dan kaspase-9 pada jalur intrinsik, yang kemudian mengaktifkan kaspase eksekutor seperti kaspase-3 dan kaspase. Selain itu, pemotongan poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) merupakan indikator penting eksekusi apoptosis yang sering digunakan dalam analisis molekuler.^{8,9}

Regulasi apoptosis juga sangat dipengaruhi oleh keseimbangan protein keluarga BCL-2, di mana protein anti-apoptotik seperti BCL-2 dan MCL-1 berfungsi menekan kematian sel, sedangkan protein pro-apoptotik seperti BAX dan BAK mendorong permeabilisasi membran mitokondria.¹⁴ Pelepasan faktor mitokondria pro-apoptotik, terutama cytochrome c, dan pembentukan kompleks apoptosome merupakan peristiwa sentral dalam jalur intrinsik apoptosis.

Jalur ekstrinsik: reseptor kematian, kompleks sinyal, dan aktivasi kaspase-8

Pada jalur ekstrinsik apoptosis, sinyal kematian sel dimulai dari pengikatan ligan spesifik terhadap reseptor kematian di permukaan sel, seperti Fas ligand (FasL) terhadap reseptor Fas, tumor necrosis factor- α (TNF- α) terhadap TNF receptor, serta TRAIL terhadap reseptor DR4 dan DR5.⁸ Interaksi ini memicu pembentukan kompleks adaptor intraseluler yang dikenal sebagai *death-inducing signaling complex* (DISC).

DISC berfungsi sebagai platform aktivasi kaspase-8 dan, pada manusia, juga kaspase-10. Kaspase-8 selanjutnya dapat secara langsung mengaktifkan kaspase eksekutor atau memotong protein BID menjadi bentuk teraktivasi (tBID), yang kemudian bertranslokasi ke mitokondria dan menghubungkan jalur ekstrinsik dengan jalur intrinsik.^{6,8}

Konsep “bridging” antara jalur ekstrinsik dan intrinsik ini sangat penting, karena pada banyak tipe sel, sinyal dari reseptor kematian saja tidak cukup untuk menginduksi apoptosis yang irreversibel. Amplifikasi sinyal melalui mitokondria diperlukan agar komitmen kematian sel tercapai secara penuh.¹³

Jalur intrinsik: MOMP, keluarga BCL-2, cytochrome c, dan “point of no return”

Jalur intrinsik apoptosis umumnya dipicu oleh stres internal, termasuk kerusakan DNA, hipoksia, stres oksidatif, stres retikulum endoplasma, serta gangguan metabolisme sel (Li et al., 2025; Wang et al., 2025). Inti dari jalur ini adalah permeabilisasi membran luar mitokondria (*mitochondrial outer membrane permeabilization*/MOMP), yang dikendalikan secara ketat oleh keluarga protein BCL-2.⁹

Protein efektor pro-apoptotik BAX dan BAK membentuk pori pada membran luar mitokondria, sedangkan protein BH3-only bertindak sebagai sensor stres yang mengaktifkan BAX/BAK atau menetralkan protein anti-apoptotik seperti BCL-2, BCL-xL, dan MCL-1 (Cells, 2024). Ketika MOMP terjadi, mitokondria

melepaskan cytochrome c yang berikatan dengan Apaf-1 untuk membentuk apoptosome, mengaktifkan kaspase-9, dan selanjutnya kaspase eksekutor.

Salah satu konsep kunci dalam jalur intrinsik adalah ambang “point of no return”, yaitu tingkat kerusakan mitokondria yang menentukan apakah sel masih dapat pulih atau akan mengalami apoptosis yang tidak dapat dibalikkan. Studi tentang mitochondrial permeability transition pore (mPTP) menunjukkan bahwa pembukaan pori secara transien atau berulang dapat menjadi langkah awal menuju pelepasan faktor pro-apoptotik, tergantung pada kapasitas anti-apoptotik sel.¹⁵

Kaspase sebagai pusat integrasi: apoptosis, imun bawaan, dan crosstalk dengan kematian sel lisis

Literatur terkini menempatkan kaspase tidak hanya sebagai enzim eksekutor apoptosis, tetapi juga sebagai regulator utama dalam respon imun bawaan dan berbagai bentuk PCD lainnya. Ulasan di Cell Discovery menunjukkan bahwa aktivasi sensor imun, seperti NOD-like receptors (NLRs), dapat mengarahkan aktivasi kaspase menuju jalur apoptosis, pyroptosis, atau kombinasi jalur yang dikenal sebagai PANoptosis.⁸

Implikasi dari temuan ini adalah bahwa ketika jalur apoptosis terhambat, misalnya akibat ekspresi tinggi protein anti-apoptotik pada sel kanker atau modulasi oleh patogen, sel dapat beralih ke bentuk PCD lain yang lebih inflamasi sebagai mekanisme kompensasi. Perspektif ini juga mendasari pengembangan strategi terapi kanker yang menargetkan lebih dari satu jalur kematian sel.⁶

Apoptosis dalam kanker: evasi, resistensi, dan strategi terapi

Kemampuan sel kanker untuk menghindari apoptosis merupakan salah satu hallmark of cancer. Secara umum, sel tumor meningkatkan ekspresi protein anti-apoptotik, menonaktifkan p53, mengubah metabolisme sel, serta mengganggu sinyal reseptor kematian dan jalur kaspase.^{13,16}

Ulasan inovasi terapi onkologi menekankan bahwa strategi untuk mengatasi resistensi apoptosis melibatkan kombinasi terapi, seperti penggunaan inhibitor BCL-2 bersama inhibitor MCL-1 atau modulasi jalur survival PI3K/Akt (Science Advances, 2024). Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa arsitektur mitokondria, bukan hanya keberadaan BAX/BAK, turut menentukan efisiensi eksekusi apoptosis.⁸

Studi Science Advances mengungkap peran protein supresor tumor LACTB dalam memodulasi remodeling mitokondria bagian dalam, yang memfasilitasi pelepasan cytochrome c dan meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap apoptosis.²

Apoptosis dan imunologi kanker: dari *silent clearance* ke *immunogenic cell death*

Secara klasik, apoptosis dianggap sebagai proses “sunyi” karena sel apoptotik dibersihkan secara cepat melalui efferocytosis tanpa memicu inflamasi signifikan. Namun, penelitian terkini menunjukkan bahwa dalam konteks tertentu, apoptosis dapat berkontribusi terhadap immunogenic cell death (ICD), yaitu bentuk kematian sel yang merangsang respon imun adaptif melalui pelepasan atau *exposure* *damage-associated molecular patterns* (DAMPs).¹⁷

Interaksi antara berbagai jalur PCD dan mikroenvironment tumor menentukan kualitas respon imun serta keberhasilan imunoterapi. Oleh karena itu,

manipulasi jalur apoptosis dan PCD lain dipandang sebagai strategi potensial untuk meningkatkan efektivitas terapi kanker berbasis imun.

Apoptosis pada sistem saraf: integrasi dengan ferroptosis dan pyroptosis

Dalam penyakit neurodegeneratif, apoptosis sejak lama dianggap sebagai mekanisme utama kematian neuron. Namun, publikasi terbaru menunjukkan bahwa jalur non-apoptotik seperti ferroptosis dan pyroptosis juga memainkan peran penting, khususnya dalam kondisi yang melibatkan stres oksidatif lipid dan inflamasi kronis.¹⁸

Temuan ini menunjukkan bahwa pembahasan apoptosis dalam konteks neurologi perlu ditempatkan dalam kerangka jaringan PCD yang lebih luas, untuk menghindari penyederhanaan berlebihan dan menjelaskan keterbatasan terapi yang hanya menargetkan apoptosis.

Apoptosis pada stroke iskemik dan cedera jaringan

Pada stroke iskemik dan cedera reperfusi, sinyal stres seperti hipoksia, peningkatan ROS, dan eksitotoksisitas memicu aktivasi berbagai bentuk PCD, termasuk apoptosis. Review International Journal of Molecular Medicine (2025) menegaskan bahwa apoptosis berkontribusi signifikan terhadap kematian neuron pasca-iskemia dan menjadi target penting intervensi neuroprotektif.¹⁹

Dalam konteks ini, apoptosis sering berinteraksi dengan inflamasi dan stres oksidatif, sehingga strategi terapeutik yang efektif umumnya menggabungkan modulasi apoptosis dengan agen antioksidan dan antiinflamasi.

Apoptosis pada toksikologi lingkungan dan infeksi lintas-spesies

Studi toksikologi lingkungan menunjukkan bahwa paparan polutan dapat memicu apoptosis melalui gangguan jalur PI3K/Akt dan stres mitokondria. Penelitian pada sel glioma C6 menunjukkan bahwa aktivasi kembali jalur survival PI3K/Akt dapat menekan aktivasi kaspase dan melindungi sel dari apoptosis akibat toksin.⁹

Dalam konteks infeksi, virus dan patogen lain sering memodulasi apoptosis untuk mendukung replikasi dan kelangsungan hidup inang terinfeksi. Studi Veterinary Microbiology (2025) melaporkan bahwa oncomiR virus memengaruhi keseimbangan BCL-2/BAX untuk menghambat apoptosis dan mendukung perkembangan kanker terkait infeksi. Pada organisme akuatik, infeksi patogen juga menginduksi perubahan ekspresi gen apoptosis dan stres ER, yang dapat dimodulasi oleh senyawa bioaktif seperti naringenin.²⁰

Apoptosis dan mikrobiota–imunitas

Literatur terbaru menunjukkan bahwa regulasi apoptosis tidak dapat dipisahkan dari interaksi mikrobiota, sistem imun, dan metabolisme inang. Review di Pharmacological Research (2026) menekankan bahwa crosstalk antara mikrobiota usus, polaritas makrofag, dan berbagai bentuk PCD berperan penting dalam penyembuhan luka dan komplikasi metabolik. Dengan demikian, apoptosis semakin dipahami sebagai bagian dari jaringan biologis multilevel, bukan sekadar peristiwa intraseluler yang terisolasi.¹⁹

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian literatur yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa apoptosis merupakan mekanisme kematian sel terprogram yang sangat terorganisir dan terintegrasi, dengan peran sentral mitokondria dan kaspase dalam menentukan

nasib sel. Jalur intrinsik dan ekstrinsik apoptosis saling berinteraksi untuk memastikan eliminasi sel yang rusak berlangsung secara efisien dan terkontrol.

Disregulasi apoptosis berkontribusi terhadap berbagai penyakit serius, termasuk kanker, penyakit neurodegeneratif, dan gangguan imun. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme apoptosis memberikan dasar yang kuat bagi pengembangan strategi terapeutik berbasis target molekuler. Namun, karena apoptosis berinteraksi dengan jalur kematian sel lain, pendekatan terapeutik di masa depan perlu mempertimbangkan regulasi kematian sel secara holistik.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada para peneliti yang karyanya menjadi dasar dalam penyusunan kajian literatur ini. Penelitian ini tidak menerima pendanaan khusus dari lembaga mana pun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmad Bhat I, Maqsood Bhat A, Tasduq Abdullah S. Apoptosis-Mechanisms, Regulation in Pathology, and Therapeutic Potential. In 2025.
2. Kamerkar SC, Kang T, Stan R V., Usherwood EJ, Higgs HN. The tumor suppressor LACTB remodels mitochondria to promote cytochrome c release and apoptosis. *Sci Adv*. 2025 Nov 12;11(46):eadx7809.
3. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. In 2021. p. 73–120. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876162321000134>
4. Dho SH, Cho M, Woo W, Jeong S, Kim LK. Caspases as master regulators of programmed cell death: apoptosis, pyroptosis and beyond. Vol. 57, *Experimental and Molecular Medicine*. Springer Nature; 2025. p. 1121–32.
5. Zahoor A, Khazer R, Mehraj I, Gani U, Fayaz F, Khanday FA, et al. Aberrant DNA methylation as a key modulator of cell death pathways: insights into cancer progression and other diseases. *Funct Integr Genomics*. 2025 Dec 1;25(1):50.
6. Wang M, Yu F, Zhang Y, Li P. Programmed cell death in tumor immunity: mechanistic insights and clinical implications. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2023.
7. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. In 2021. p. 73–120.
8. Zhou J, Yang F, Zheng C, Chen Y, Chen M, Lin Q, et al. OncomiR mdv1-miR-M7-5p promotes avian lymphomatosis by modulating the BCL2/Bax mitochondrial apoptosis signaling pathway. *Vet Microbiol*. 2025 Mar 1;302.
9. Wang Y, Cheng D, He J, Liu S, Wang X, Wang M. Magnolol protects C6 glioma cells against neurotoxicity of FB1 via modulating PI3K/Akt and mitochondria-associated apoptosis signaling pathways. *Environmental Pollution*. 2025 May 1;372.
10. Liu S, Liang Q. Sepsis toxicity network reconstruction—Dynamic signaling and multi-organ injury: A review. Vol. 26, *Biomolecules and Biomedicine*. Association of Basic Medical Sciences of FBIH; 2026. p. 262–73.
11. Zhang Z, Wu Y, Liu Y, Zhang J, Zhang Y, Dai Y, et al. From mechanism to application: programmed cell death pathways in nanomedicine-driven cancer therapies. Vol. 52, *Bioactive Materials*. KeAi Communications Co.; 2025. p. 773–809.



12. Nadendla EK, Tweedell RE, Kasof G, Kanneganti TD. Caspases: structural and molecular mechanisms and functions in cell death, innate immunity, and disease. Vol. 11, Cell Discovery. Springer Nature; 2025.
13. Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M, et al. Apoptosis: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications. Vol. 13, Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
14. Qian S, Long Y, Tan G, Li X, Xiang B, Tao Y, et al. Programmed cell death: molecular mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets. MedComm (Beijing). 2024 Dec 28;5(12).
15. Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M, et al. Apoptosis: A Comprehensive Overview of Signaling Pathways, Morphological Changes, and Physiological Significance and Therapeutic Implications. Cells. 2024 Nov 6;13(22):1838.
16. Li C, Braun A, Zu J, Gudermann T, Mammadova-Bach E, Anders HJ. Converging Molecular Mechanisms of Nucleated Cell Death Pathways and Procoagulant Platelet Formation. Vol. 14, Cells. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
17. Qi K, Mu Y, Hu Y, Li J, Liu J. Comprehensive landscape of cell death mechanisms: from molecular cross-talk to therapeutic innovation in oncology. Vol. 13, Frontiers in Cell and Developmental Biology. Frontiers Media SA; 2025.
18. Sharma V, Verma R, Sharma P, Singh TG. Programmed cell death pathways in Parkinson's disease: Spotlight on ferroptosis and pyroptosis. Brain Res. 2026 Jan;150165.
19. Duan WL, Gu LH, Guo A, Wang XJ, Ding YY, Zhang P, et al. Molecular mechanisms of programmed cell death and potential targeted pharmacotherapy in ischemic stroke (Review). Vol. 56, International Journal of Molecular Medicine. Spandidos Publications; 2025.
20. Abdel Rahman AN, Hagag IT, AlSaqufi AS, Mansour AT, Alkhamis Y, Hassanien HA, et al. Expression profiling of Wnt/ β -catenin, antimicrobial peptides, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis signaling pathways and antioxidant/oxidant status in *Oreochromis niloticus* following *Proteus mirabilis* challenge: the palliative role of naringenin flavanone. Fish Shellfish Immunol. 2025 Nov 1;166.