

REVIEW ARTICLE : THE ROLE OF CLUSTER OF DIFFERENTIATION-8 (CD8) IN THE IMMUNE SYSTEM**Muhammad Ilyas Y^{1,4}, Apriyanto², Adriatman Rasak³, La Ode Roni Setiawan⁴**^{1,2,3}Politeknik Bina Husada Kendari⁴Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo KendariE-mail: ilyasyusufmuhammad.apt@gmail.com**INFO ARTIKEL*****Riwayat Artikel:****Received :26-01-2024**Revised : 03-02-2024**Accepted :09-02-2024****Kata Kunci: Cd8, Sistem Imun, Makrofag, Infeksi******DOI:10.62335*****ABSTRAK**

Sistem imun atau sistem kekebalan tubuh adalah semua mekanisme yang digunakan oleh tubuh untuk bertahan dan sebagai perlindungan terhadap bahaya yang dapat timbul karena berbagai bahan dari lingkungan hidup. Review ini bertujuan untuk menjelaskan peranan CD8 dalam sistem pertahanan tubuh, dimana CD8 sangat berperan penting dalam proses penghancuran mikroorganisme dan peningkatan aktivitas fagositosis makrofag. Metode yang digunakan dalam review artikel ini adalah metode studi pustaka. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrument pencarian pustaka berbasis online seperti Google Scholar, NCBI-PubMed dan Elsevier. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran pustaka terkait dengan CD8, Sel T Sitotoksik, Penyakit Infeksi, Sistem Imun, dan Makrofag. Hasil penelusuran pustaka diperoleh peranan CD8 dalam sistem imun yaitu Sel CD8 sangat penting terhadap penanganan penyakit infeksi virus, kanker/ tumor dan bakteri intraseluler, sehingga upaya untuk meningkatkan sistem pertahanan tubuh menjadi penting dilakukan dalam mempertahankan sistem pertahanan tubuh agar tetap maksimal.

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang utama di negara berkembang, termaksud Indonesia sehingga digolongkan sebagai penyakit berbahaya. Penyakit infeksi ini disebabkan oleh mikroorganisme yang masuk dan berkembang biak di dalam tubuh seperti bakteri patogen (M. Ilyas, Susanti, Karmilah, & Hapsari, 2019). Kejadian infeksi disebabkan adanya replikasi mikroorganisme di dalam jaringan tubuh, hal ini merupakan proses interaksi antara patogen (agent), pejamu (host) dan lingkungan (environment) (Wahyuni W, 2017).

Infeksi yang terjadi pada manusia umumnya tidak berlangsung lama hal ini disebabkan karena tubuh memiliki pertahanan sistem imun untuk melindungi dari unsur-

unsur patogen tersebut (M. Ilyas, Firdayanti, & Wahyuni, 2019). Mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh dikenali oleh sistem imun yang merupakan salah satu mekanisme pertahanan tubuh dalam melawan infeksi (Salma, Yusuf, Karo, & Banudi, 2018). Imunitas atau kekebalan tubuh manusia merupakan kemampuan untuk melawan berbagai macam agen penyakit seperti bakteri, virus, fungi, protozoa dan parasit yang bertanggungjawab melindungi tubuh sehingga fungsi tubuh tidak terganggu. Sistem kekebalan tubuh ini terdiri dari dua sistem yaitu imun alami (non spesifik) dan imun spesifik (M. Y. Ilyas et al., 2023).

Sistem imun bertanggung jawab atas perlindungan tubuh terhadap serangan agen asing yang mampu menginfeksi dan dapat membahayakan aktivitas seluler normal. Infeksi virus dan bakteri adalah salah satu serangan mikroorganisme yang mampu mengaktifkan kekebalan tubuh (Y. M. Ilyas et al., 2022). Dalam beberapa dekade terakhir, virus Corona atau lebih dikenal Covid-19 telah menjadi ancaman global bagi kesehatan masyarakat. Kekebalan tubuh sangat penting untuk mengendalikan dan menghilangkan infeksi. Respon terhadap patogen yang efektif dari sistem imun bawaan salah satunya melalui fagositosis dan sistem imun adaptif dengan cara memproduksi berbagai sitokin proinflamasi, aktivasi sel T, CD4 (*Cluster of Differentiation-4*) dan sel CD8 (*Cluster of Differentiation-8*), sangat penting untuk mengendalikan replikasi virus, membatasi penyebaran virus, peradangan dan membersihkan sel yang terinfeksi (Tufan dkk., 2020; Fristiody, dkk., 2020). Proses fagositosis sebagai pertahanan pertama tubuh untuk melawan mikroorganisme. Fagositosis terdiri dari beberapa tahap yaitu tahap pengenalan dan menelan partikel atau mikroorganisme yang menginfeksi tubuh. Mikroorganisme kemudian masuk ke dalam fagosom untuk dicerna, fagosom akan melakukan fusi bersama lisosom dan membentuk fagolisosom (Y, Diantini, Ghazali, & Sahidin, 2021).

Fagolisosom akan mencerna mikroorganisme melalui enzim yang ada pada lisosom yaitu enzim hidrolitik dan laktoferin. Sel yang berperang dalam proses fagositosis seperti neutrofil, sel dendrit dan makrofag, sel-sel ini bertanggung jawab untuk menghilangkan mikroorganisme dan presentasi mikroorganisme ke sel-sel sistem imun adaptif (Rosales dan Eileen, 2017). Makrofag mempresentasikan ikatan antara antigen peptida yang telah berikatan kompleks dengan major histocompatibility complex kelas (MHC) I ataupun MHC II ke reseptor sel T. MHC-1 akan berikatan dengan reseptor CD4 sehingga sel T-helper akan aktif. Ikatan MHC-2 dengan reseptor CD8 akan mengaktifkan sel T sitotoksik (Hirayama dkk., 2017; Muhammad Ilyas Y et al., 2023).

Limfosit T CD8 yang aktif kemudian akan mensekresikan sitokin interferon gamma, dimana sitokin ini yang akan mengaktifkan makrofag naif, dengan aktifnya makrofag naif maka terjadi peningkatan proses fagositosis (Y, Malik, & Jabbar, 2023). Limfosit T sitotoksik (CTL) adalah nama lain dari sel T sitotoksik, juga dikenal sebagai sel T-killer, sel T sitolitik, CD8 sel T atau sel T pembunuh. Sel T CD8 berperan penting dalam proses sitotoksik sel mikroorganisme (Chakraborty dkk., 2017). Review artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi dan edukasi mengenai peranan CD8 dalam sistem imun non spesifik dan spesifik dalam melawan mikroorganisme.

LANDASAN TEORI

Infeksi terjadi akibat adanya replikasi mikroorganisme di dalam jaringan tubuh, hal ini merupakan proses interaksi antara patogen (agent), pejamu (host) dan lingkungan (environment) (Aderem & Ulevitch, 2000). Efek infeksi agen penyakit maupun toksin dapat mengakibatkan perubahan patologis dan klinis yang muncul sejalan dengan proses infeksi.

Sehingga akan berakibat juga munculnya kekebalan khusus/ adaptif (*acquired adaptive immunity*). Imunitas atau kekebalan pada tubuh manusia merupakan kemampuan untuk melawan berbagai macam agen penyakit seperti bakteri, virus, fungi, protozoa, dan parasit (Rosales dan Eileen, 2017; Muhammad Ilyas Y et al., 2023).

Respon imun yang muncul akan diawali oleh meningkatnya sel fagosit ke arah sumber infeksi. Sel fagosit seperti neutrofil maupun makrofag akan bergerak ke arah sumber rangsangan, selanjutnya memfagosit sel yang dianggap asing tersebut (Xiong et al., 2016). Sehingga pentingnya meningkatkan fungsi dari sel makrofag dalam melakukan fagositosis terhadap agen infeksi. Ketika peran sel fagosit makrofag dalam respon alami kurang efektif, maka respon imun spesifik akan teraktivasi melalui persinyalan oleh sel makrofag yang mempresentingkan antigen (APC) terhadap sel limfosit T, salah satunya limfosit T sitotoksik (CD8). CD8 (*Cluster of Differentiation-8*) merupakan marker dari sel T sitotoksik berupa glikoprotein transmembran yang berperan sebagai koreseptor untuk T cell receptor (TCR). Seperti TCR, CD8 berikatan dengan major histocompatibility complex (MHC) khususnya MHC kelas I. CD8 terutama diekspresikan pada permukaan sel T sitotoksik (Suarez-ramirez, Tarrio, Kim, Demers, & Biron, 2014). Sel CD8 sangat penting terhadap penanganan penyakit infeksi virus, kanker/ tumor dan bakteri intraseluler, sehingga upaya untuk meningkatkan sistem pertahanan tubuh menjadi penting dilakukan dalam mempertahankan sistem pertahanan tubuh agar tetap maksimal. Peningkatan sistem pertahanan tubuh dapat dilakukan dengan cara pemberian imunomodulator (Febrianty dkk, 2015).

Mekanisme efektor sel T CD8 juga dapat diklasifikasikan menjadi litik (sitotoksik) dan non-litik (sitokin). Sel T CD8 diaktifkan setelah pengenalan kompleks MHC-I/ peptide yang berikatan dengan molekul TCR dan CD8. Potensi sitotoksik sel T CD8 ditentukan oleh ekspresi molekul sitotoksik, granzyme B dan perforin dan proses degranulasi terkoordinasi yang dapat dievaluasi dengan ekspresi membran sel CD107a (LAMP1). Kematian sel yang dimediasi reseptor melalui interaksi CD95L/ CD95 juga merupakan mekanisme litik sel T CD8. Sel T CD8 yang teraktivasi juga dapat menghasilkan sitokin seperti INF- γ , TNF- α , dan IL-17 yang penting untuk mengarahkan fungsi antivirus, dan respon inflamasi (Celis dkk., 2019).

METODE PENELITIAN

Data yang digunakan dalam penulisan review jurnal ini dikumpulkan menggunakan metode studi pustaka. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan instrument pencarian pustaka berbasis online seperti Google Scholar, NCBI-PubMed dan Elsevier. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran pustaka terkait dengan “CD8”, Sel T Sitotoksik (*T Cytotoxic Cells*), Penyakit Infeksi (*Infection Diseases*), “sistem Imun (*immune system*)”, dan “Makrofag (*macrophages*)”. Pustaka yang diperoleh kemudian disusun sesuai kerangka, dan penulisan review artikel dilakukan sesuai format review artikel yang ditentukan. Dari hasil studi literatur diperoleh 38 jurnal artikel yang memuat informasi terkait peranan CD8 dalam sistem imun.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Imunitas atau kekebalan pada tubuh manusia adalah kemampuan untuk melawan berbagai macam agen penyakit seperti bakteri, virus, fungi, protozoa, dan parasit. Efek infeksi agen penyakit maupun toksin dapat mengakibatkan perubahan patologis dan klinis muncul sejalan dengan proses infeksi. Kekebalan khusus/adaptif (*acquired adaptive*

immunity) akan muncul apabila ada organisme patogen yang menyerang tubuh, dengan mengaktifkan kerja limfosit dan antibodi. Mekanisme pertahanan tubuh (*host defence mechanism*) akan menentukan proses reaksi infeksi antara agen penyebab penyakit dan tubuh manusia sebagai hospes (virulensi dan patogenesitas) faktor yang mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh adalah usia, gender, etnis, genetik, dan status imun (M. Y. Ilyas et al., 2020; M. Y. Ilyas et al., 2023). Secara umum sistem imun dibagi menjadi dua lini: imunitas alamiah dan imunitas adaptif. Imunitas alamiah (*innate*) adalah pertahanan lapis pertama, berupa mekanisme non spesifik (*antigen independent*) untuk melawan dan mengatasi patogen yang menerobos masuk ke dalam tubuh.

Imunitas adaptif bersifat spesifik terhadap antigen (*antigen dependent*), dan memiliki memori sehingga tubuh mampu bereaksi dengan lebih cepat serta lebih efisien pada saat terpapar ulang dengan antigen yang sama (Y, Diantini, Ghazali, Sahidin, & Fristiody, 2022). Pertahanan imunitas *innate* atau bawaan merupakan lini pertama dari pertahanan non spesifik untuk melawan mikroorganisme. Respons imun *innate* atau respons imun non-spesifik atau respons imun alami sudah ada sejak lahir dan merupakan komponen normal yang selalu ditemukan pada tubuh sehat. Respons ini meliputi: pertahanan fisik/mekanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral, dan pertahanan seluler. Dinamakan non spesifik karena tidak ditujukan terhadap mikroba tertentu, telah ada, dan siap berfungsi sejak lahir. Respons ini merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan mikroba dan dapat memberikan respons langsung, siap mencegah mikroba masuk tubuh dan dengan cepat menyingkirkannya. Jumlahnya dapat ditingkatkan oleh infeksi, misalnya sel leukosit meningkat selama fase akut penyakit (Muhammad Ilyas Y et al., 2023; Malik et al., 2022).

Sistem imun spesifik mengenali antigen membutuhkan waktu yang cukup lama. Sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama kali direspons dengan tubuh segera dikenal oleh sistem imun spesifik. Paparan tersebut menimbulkan sensitasi, sehingga antigen yang sama dan masuk ke tubuh untuk kedua kalinya akan dikenali lebih cepat dan mudah untuk dihancurkan (Fristiody et al., 2021). Respons imun adaptif merupakan respons imun yang didapat (*acquired*), yang timbul akibat dari rangsangan antigen tertentu, sebagai akibat tubuh pernah terpapar sebelumnya. Respons imun spesifik dimulai dengan adanya aktivitas makrofag atau Antigen Presenting Cell (APC) yang memproses antigen sedemikian rupa sehingga dapat menimbulkan respons sel-sel imun (Ilyas Y, Diantini, Halimah, & Amalia, 2021). Sistem imun adaptif terdiri atas sistem humoral dan sistem seluler. Pada imunitas humoral, sel B melepaskan antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraseluler. Pada imunitas seluler sel T mengaktifkan makrofag sebagai efektor untuk menghancurkan mikroba (Wahyuni, Malaka, Fristiody, Yusuf, & Sahidin, 2017).

Sistem imun spesifik diperankan oleh limfosit B dan limfosit T dengan perbandingan 1:5. Limfosit B bertanggung jawab terhadap respons imun yang dimediasi antibodi (Yusuf, Susanty, Susanty, & Fawwaz, 2018). Selain memiliki kemampuan mengenali antigen secara spesifik, limfosit B bertanggung jawab membentuk antibodi humoral dalam darah yang juga dikenal sebagai imunoglobulin (M. Y. Ilyas et al., 2023). Sel limfosit B (bursa atau bone marrow) merupakan kumpulan populasi sel yang mengekspresikan berbagai reseptor imunoglobulin (Ig) di permukaan selnya untuk mengenali berbagai macam epitop spesifik dari antigen. Sel limfosit B diproduksi di hati janin (fetal liver) saat di dalam kandungan dan di sumsum tulang belakang. Perkembangan sel limfosit B kemudian berlanjut di organ

limfoid sekunder seperti kelenjar getah bening (lymph node), limpa (spleen), jaringan limfoid sekunder pada mukosa (mucosal associated lymphoid tissue / MALT), jaringan limfoid sekunder pada usus (gut associated lymphoid tissue / GALT) dan tonsil untuk menjadi sel plasma ataupun sel limfosit B memori. Sel limfosit B memiliki lima kelas antibodi yaitu Ig-A, Ig-D, Ig-E, Ig-M dan Ig-G (Abbas et al., 2016; Y. M. Ilyas et al., 2022).

Limfosit "T" berasal dari kata timus, yaitu suatu kelenjar dalam rongga dada di atas jantung yang berperan dalam pematangan limfosit T setelah diproduksi di sumsum tulang. Sel T berperan dalam pembentukan kekebalan seluler yaitu dengan cara menyerang sel penghasil antigen secara langsung. Sel T juga ikut membantu produksi antibodi oleh sel B plasma. Sel limfosit T dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu; (a). Sel limfosit T sitotoksik, berfungsi menyerang patogen yang masuk ke tubuh, sel tubuh yang terinfeksi, serta sel kanker secara langsung; (b). Sel T helper, berfungsi menstimulasi pembentukan jenis sel T lainnya dan sel B (Salma et al., 2016; Y, Diantini, Ghazali, & Sahidin, 2021).

Sistem imun adaptif memiliki peranan penting khususnya limfosit T sitotoksik (CD8) yang memiliki peran dalam mengontrol pertumbuhan tumor dan metastasis. Limfosit T CD8 diperkirakan memiliki hubungan langsung dengan respon anti tumor sehingga dipercaya dapat menjadi faktor prognostik pada pasien kanker (Sakti dkk., 2019; Ilyas et al, 2021). Berdasarkan studi literatur peranan CD8 pada sistem imun dapat dilihat pada **tabel 1** di bawah ini.

No.	Peranan CD8	Pustaka
1	Dapat memproduksi sitokin interferon gamma, yang merupakan sitokin utama dalam mengaktifkan makrofag naif	Syafa,ah dan Resti, 2016
2	Regulator sitokin Interferon gamma dalam meningkatkan aktivitas sel fagositosis	Y, Diantini, Ghazali, & Sahidin, 2021
3	Marker dari sel sitotoksik	Nakiboneka et al., 2019
4	Berperan penting dalam meregulasi sistem imun adaktif seluler dalam pertahanan TB	M. Y. Ilyas et al., 2023
5	Efektif dalam melawan virus patogen	Suarez-ramirez, Tarrio, Kim, Demers, & Biron, 2014
6	Efektif dalam melawan bakteri patogen	Muhammad Ilyas Y et al., 2023; Méndez-Samperio, 2010
6	Memproduksi perforin dan granzime yang berfungsi menyebabkan apoptotik sel dan merugulasi sitokin IL-12 dalam mengatasi infeksi intraseluler patogen	Méndez-Samperio, 2010; Wibowo dkk., 2017
7	Memprodoksi tumor nekrosis alfa yang merupakan sitokin proinflamasi	Celis et al, 2019
8	Berperan penting dalam progresif kejadian infeksi penyakit metabolik	Jin, Henao-Mejia, & Flavell, 2013
9	Memproduksi sitokin IL-10 dan Interferon gamma dalam melawan infeksi virus	Gerosa et al., 1996

CD8 merupakan marker dari sel T sitotoksik. CD8 (Cluster of Differentiation 8) adalah glikoprotein transmembran yang berperan sebagai koreseptor untuk T cell receptor (TCR). Seperti TCR, CD8 berikatan dengan major histocompatibility complex (MHC) khususnya MHC kelas I. CD8 terutama diekspresikan pada permukaan sel T sitotoksik (Nakiboneka et al., 2019). Sel CD8 sangat penting terhadap penanganan penyakit infeksi virus, kanker/tumor dan bakteri intraseluler, sehingga upaya untuk meningkatkan sistem pertahanan tubuh menjadi penting dilakukan dalam mempertahankan sistem pertahanan tubuh agar tetap maksimal. Peningkatan sistem pertahanan tubuh dapat dilakukan dengan cara pemberian imunomodulator (Suarez-ramirez, Tarrio, Kim, Demers, & Biron, 2014; Y, Diantini, Ghozali, & Sahidin, 2021).

Sel CD8 sebagian besar diekspresikan di permukaan sel T sitotoksik, tetapi juga dapat ditemukan pada sel NK, timosit kortikal, dan sel dendritik (Obeagu, 2015). CD8 hanya bisa mengenali antigen yang di presentasikan oleh makrofag yang berikatan kompleks bersama MHC-I (Méndez-Samperio, 2010). Sel T CD8 adalah bagian lain dari sel T yang diperlukan untuk membersihkan patogen intra seluler pada mukosa. Beberapa fungsi utama sel T CD8 dalam melawan mikroorganisme yaitu dengan cara melisis sel yang terinfeksi di permukaan mukosa (misalnya, makrofag dan Dendritic Cells), eliminasi langsung dari bakteri intraseluler, dan produksi sitokin IFN- γ , interleukin 17 dan TNF- α (Syafaah dan Resti, 2016).

Sel T CD8 adalah sel “penekan” yang mengakhiri tanggapan kekebalan. Sel CD8 juga disebut sebagai sel “pembunuh” karena sel tersebut membunuh sel kanker atau sel yang terinfeksi Virus (Jin, Henao-Mejia, & Flavell, 2013). CD8 sel T yang mengenali antigen target, berproliferasi dan diferensiasi menjadi sel T-sitotoksik CD8 (Tc), yang membunuh antigen target dengan mengirimkan sitokin berdosisi letal (granzyme B dan perforin) atau langsung menyebabkan apoptosis. Turunan sel limfosit-T (CD8) yang mengenali antigen asing (yang diekspresikan pada sel dan yang berikatan dengan molekul MHC-1) dan membunuhnya dengan melepaskan sitokin perforin dan granzyme B. Sel T sitotoksik juga melepas sitokin lain yang menstimulasi fagositosis dan menghambat replikasi pathogen (Muhammad Ilyas Y et al., 2023; Méndez-Samperio, 2010). Sel T sitotoksik CD8 terutama terlibat dalam penghancuran sel yang terinfeksi oleh agen asing, seperti virus, dan pembunuhan sel tumor yang mengekspresikan antigen yang sesuai (Marshall dkk., 2018).

Sel T CD8 adalah bagian dari limfosit yang berkembang di timus. Sel T CD8 menanggapi antigen melalui MHC I (*Major Histocompatibility Complex I*) dan akan bekerja jika bakteri yang terdapat pada fagolisosom masuk ke dalam sitosol, maka CD8 T akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi CTLs untuk melisis bakteri intraseluler di sitoplasma. Terdapat dua mekanisme CTLs dalam melisis bakteri. Mekanisme pertama, CTLs akan mengeluarkan enzim granzyme dan perforin kemudian menginduksi apoptosis. Mekanisme yang kedua yaitu CTLs akan mengekspresikan FasL (Fas Ligan) kemudian menginduksi apoptosis (Patrícia et al, 2015; Y, Diantini, Ghozali, & Sahidin, 2021).

Mekanisme efektor sel T CD8 dapat diklasifikasikan menjadi litik (sitotoksik) dan non-litik (sitokin). Sel T CD8 diaktifkan setelah pengenalan kompleks MHC-I/ peptide yang berikatan dengan molekul TCR dan CD8. Potensi sitotoksik sel T CD8 ditentukan oleh ekspresi molekul sitotoksik, granzyme B dan perforin dan proses degranulasi terkoordinasi yang dapat dievaluasi dengan ekspresi membran sel CD107a (LAMP1). Kematian sel yang dimediasi reseptor melalui interaksi CD95L/ CD95 juga merupakan mekanisme litik sel T CD8. Sel T CD8 yang teraktivasi juga dapat menghasilkan sitokin seperti INF- γ , TNF- α , dan

IL-17 yang penting untuk mengarahkan fungsi antivirus, dan respon inflamasi (Gerosa et al., 1996; Celis et al., 2019)

CD8 berperan penting dalam sistem imun non spesifik melalui peningkatan aktivitas fagositosis makrofag. Makrofag memiliki kemampuan dalam melakukan proses fagositosis dan merupakan antigen presenting cells (APCs) untuk mengaktivasi sel T. selama aktivasi, makrofag berdiferensiasi menjadi dua subset yang secara fenotip dan fungsinya berbeda, yaitu M1 dan M2. Makrofag M1 menggunakan mekanisme pembunuhan mikroorganisme dengan cara oksidatif dan nitrosatif mekanisme makrofag M1 merupakan mikrobisidal dan proinflamatori, sementara makrofag M2 melalui sintesis RNS, NO melalui aksi iNOS sehingga dapat membunuh mikroba yang terfagositosis (Nakiboneka et al., 2019; Y, Malik, & Jabbar, 2023).

Makrofag merupakan sel fagositik utama yang berperan menangkal serangan patogen melalui mekanisme fagositosis, berperan penting baik pada respon imun bawaan maupun respon imun adaptif (M. Y. Ilyas et al., 2020; M. Y. Ilyas et al., 2023). Makrofag adalah fagosit yang merupakan suatu antigen presenting cells (APC) yang pertama diketahui. Makrofag dapat ditemukan dalam sirkulasi maupun dalam jaringan. Sel-sel makrofag berperan penting di dalam sistem pertahanan tubuh karena kemampuan fagositosis bakteri dan menghasilkan berbagai mediator inflamasi. Sel-sel efektor yang terlibat di dalam proses inflamasi akan melepaskan berbagai jenis substansi. Fungsi sel-sel efektor maupun substansi yang dilepaskannya dapat dihambat ataupun didorong oleh bahan-bahan imunomodulator, yaitu immunosupresor dan juga immunostimulator yang dapat diperoleh dari dalam maupun dari luar tubuh. Imunomodulator dari luar tubuh di antaranya bersumber dari bahan alam (Jin, Henao-Mejia, & Flavell, 2013; Abbas et al., 2016; Y. M. Ilyas et al., 2022).

Namun ketika makrofag sudah tidak mampu memfagositosis antigen maka akan masuk kesistem pertahana kedua yaitu sistem imun spesifik seperti CD8 yang akan menangani mikroba (Nakiboneka et al., 2019). CD8+ yang telah teraktivasi akibat adanya respon terhadap stimulus antigen spesifik akan mengaktifkan Interferon gamma (IFN- γ) (Wahyuniati, 2017). IFN- γ merupakan sitokin sitokin utama yang berperan dalam aktivasi makrofag dan memiliki fungsi yang sangat penting dalam cell mediated immunity terhadap mikroba intraseluler. IFN- γ akan mengaktifkan makrofag naif sehingga proses fagositosis akan meningkat (Kak et al, 2018). IFN- γ memperkuat potensi fagosit dari makrofag dengan menstimulasi fusi fagolisosom dan pembentukan ROI/RNI yang dapat menghancurkan mikroorganisme. Sel T CD8 juga dapat memproduksi IFN- γ untuk membantu menghancurkan mikroorganisme seperti bakteri (Wibowo dkk., 2017).

KESIMPULAN

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan didapatkan beberapa peranan sentral dari limfosit T CD8 dalam sistem imun tubuh terutama pada proses infeksi berlangsung, serta meregulasi berbagai fungsi sel-sel imun efektor lainnya dalam pertahanan terhadap berbagai serangan patogen dan progresivitas dari perkembangan sel kanker yang sangat tergantung pada peran sistem imun innate sebagai pertahanan awal, yang akan menentukan keberhasilan kerja sistem imun adaptive yang diperankan oleh sel T CD8. Kajian ini diharapkan dapat membantu peneliti selanjutnya untuk mengungkap berbagai peran dari limfosit T CD8 terutama dalam penanganan penyakit infeksi, sehingga menjadi salah satu target pengembangan pengobatan infeksi dimasa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

- Aderem, A., & Ulevitch, R. J. (2000). the innate immune response. *NATURE*, 406(August), 782–787.
- Abbas AK, Litchman AH, Pillai S, 2016, Basic immunology: Function and Disorders of the Immune System, Edisi 5, Elsevier Inc.
- Chakraborty dkk., 2017, Cytotoxic T Cells And Cancer Therapy, *Journal Of Experimental Biology And Agricultural Sciences*, Vol. 5 (4).
- Celis FP, Natalia AT, Maria T. R., 2019, CD8+ T-Cell Response to HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy, *Frontiers In Immunology*, Vol.10 (1).
- Diantini, A., Halimah, E., Amalia, R., Ghozali, M., Julaeaha, E., Sahidin, I., & Jabbar, A. (2022). Phytochemical Analysis and Immunomodulatory Potential on Diabetic-Infected Tuberculosis by Fruit *Etlingera rubroloba* AD Poulsen. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 25(7), 669-675.
- Diantini, A., Ghozali, M., Sahidin, I., & Nurfinti, W. O. (2021). Aktivitas Immunostimulator Ekstrak Etanol Buah *Etlingera rubroloba* AD Poulsen Terhadap Kadar CD8 Model In Vivo: Immunostimulatory Activity Of *Etlingera rubroloba* AD Poulsen Fruit Ethanol Extract Against CD8 Levels In Vivo Model. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 6(2), 123-132.
- Diantini, A., Halimah, E., Amalia, R., Ghozali, M., Julaeaha, E., & Sahidin, I. (2021). Potential Immunomodulator Fraction Fruit Of *Etlingera rubroloba* AD Poulsen Against Macrophage Phagocytosis And Interleukin-12 Levels In BCG Stimulated Balb/C Mice. *International Journal of Pharmaceutical Research (09752366)*, 13(1).
- Fristiody, A., Wahyuni, W., Malik, F., Yusuf, M. I., Salma, W. O., Hamsidi, R., ... & Sahidin, S. (2020). Level of cytokine interleukin-6 and interleukin 1- β on infectious rat model treated with *Etlingera elatior* (jack) RM Smith fruit extract as immunomodulator. *Borneo Journal of Pharmacy*, 3(2), 52-57.
- Febrianty, H., dan Sasmito D., 2015, Modulasi Sel T CD4 dan CD8 pada Spleen Ayam Arab Putih (*Gallus turcicus*) dengan Ransum yang Mengandung Daun Pepaya (*Carica papaya* L.), *Jurnal Biotropika*, Vol. 3(3).
- Gerosa, F., Paganin, C., Peritt, D., Paiola, F., Scupoli, M. T., Aste-Amezaga, M., ... Trinchieri, G. (1996). Interleukin-12 primes human CD4 and CD8 T cell clones for high production of both interferon- γ and interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*, 183(6), 2559–2569. <https://doi.org/10.1084/jem.183.6.2559>
- Hirayama D, Tomoya I, Danhiroshi, Nakase, 2018, The Phagocytic Function Of Macrophage-Enforcing Innate Immunity And Tissue Homeostasis, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 10 (1).
- Ilyas, M., Susanti, S., Karmilah, K., & Hapsari, I. P. (2019). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun *Cayratia trifolia* L. Domin. Terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *Medula*, 6(1).
- Ilyas, M. Y., Diantini, A., Ghozali, M., Sahidin, I., & Fristiody, A. (2022). Immunomodulatory potency *Etlingera rubroloba* AD poulsen fruit ethanol extract against macrophage phagocytic activity and CD4 levels in wistar male rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 15(9), 4067-4072.
- Ilyas Y, M., Sahidin, I., Jabbar, A., Yodha, A. W., Diantini, A., Pradipta, I. S., ... & Julaeaha, E. (2023). Effect of Immunomodulating Extract and Some Isolates from *Etlingera rubroloba* AD Poulsen Fruits on Diabetic Patients with Tuberculosis. *Molecules*, 28(5), 2401.

- Jabbar, A., Bafadal, M., Malaka, M. H., Firdayanti, F., & Sahidin, I. (2020). Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Spons *Callyspongia* sp. Terhadap Fagositosis Makrofag Pada Mencit Jantan Balb/C. Jurnal Ilmiah Ibnu Sina, 5(1), 44-55.
- Kak G, Mohsin R, Brijendra K, Tiwari, 2018, Interferon-Gamma (IFN- γ): Exploring Its Implications In Infectious Diseases, BioMol Concepts, Vol. 9 (1).
- Malik, F., Jabbar, A., & Sahidin, I. (2023). Peningkatan Sitokin Interferon Gama Tikus Wistar Setelah Diberikan Ekstrak Etanol Buah *Etlingera rubroloba* AD Poulsen Sebagai Immunostimulator: Increased Interferon-Gamma Cytokines In Wistar Rats Treated With Etlingera rubroloba AD Poulsen Fruits Etanol Extract As Immunostimulators. Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian, 8(2), 559-566.
- Malik, F., Bafadal, M., Munasari, D., Andriani, R., Yusuf, M. I., Sahidin, S., ... & Nurfinti, W. O. (2022). Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Buah *Etlingera rubroloba* AD Poulsen Terhadap Fagositosis Sel Makrofag Pada Tikus Jantan Galur Wistar. Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia, 8(1), 96-112.
- Méndez-Samperio, P. (2010). Role of interleukin-12 family cytokines in the cellular response to mycobacterial disease. International Journal of Infectious Diseases, 14(5), e366–e371. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.06.022>
- Marshall, J. S., Richard W., Wade W., dan Harold L. K., 2018, An introduction To Immunology and Immunopathology, Allergy, Asthma & Clinical Immunology, Vol. 14 (2).
- Nakiboneka, R., Mugaba, S., Auma, B. O., Kintu, C., Lindan, C., Bridget, M., ... Serwanga, J. (2019). Interferon gamma (IFN- γ) negative CD4 + and CD8 + T-cells can produce immune mediators in response to viral antigens. Vaccine, 37(1), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.024>
- Obeagu E, Ifeanyia, Obeagu, Getrude U, 2015, CD8 T cells in HIV Infection: A Review, International Journal of Current Research in Medical Sciences, Vol. 1(4).
- Patrícia, Araujo s, Steffi CH, Hanschke, Joao P.B.V., 2015, Epigenetic Control of Interferon-Gamma Expression in CD8 T Cells, Journal of Immunology Research, Vol. 1(1).
- Rosales C, Eileen UQ, 2017, Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity, BioMed Research International, Vol. 1(1).
- Salma, W. O., Yusuf, I., Karo, M., & Banudi, L. (2018). The effect of Sea urchin (*Diadema setosum*) gonad extract on IgM and IgG antibodies production in BALB/c mice infected by Salmonella typhi. Jurnal Gizi Klinik Indonesia, 14(3), 93-98.
- Sukweenadhi, J., Kustiawan, P. M., Firdayanti, F., Nuswantoro, A., Wibowo, A., Anwar, A. Y., ... & Darsono, K. (2023). Imunologi Dasar. Penerbit CV. Eureka Media Aksara.
- Suarez-ramirez, J. E., Tarrio, M. L., Kim, K., Demers, D. A., & Biron, C. A. (2014). CD8 T Cells in Innate Immune Responses: Using STAT4-Dependent but Antigen-Independent Pathways to Gamma Interferon during Viral Infection. mBio, 5(5), 1–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01978-14>. Editor.
- Salma, W. O., Wahyuni, S., Yusuf, I., Haya, L. O. M. Y., Yusuf, I., & Asad, S. (2016). Immune nutrient content of sea urchin (*Diadema setosum*) gonads. Int J Nutr Food Sci, 2016a, 5(5), 330-6.
- Sakti A, Henny, Sulastri dan Suly A, 2019, Hubungan Kepadatan Limfosit T Sitotoksik CD8 Dengan Karakteristik Klinikopatologi Adenokarsinoma Kolorektal, Sriwijaya Journal of Medicine, Vol. 2 (30).
- Saehu, M. S., Ertin, E., Irma, I., & Nurhikma, N. (2021). Antiinflammatory Effects Of Fraction From Galing Stem Ethanol Extract (*Cayratia trifolia* L. Domin) In Vitro. Jurnal Farmasi

- Sains dan Praktis, 7(3), 289-297.
- Syafa'ah I, Resti, Yudhawati, 2016, Peran Imunitas Mukosa Terhadap Infeksi Mycobacterium Tuberculosis, Jurnal Respirasi, Vol. 2 (2).
- Tufan A, Aslihan AG, Marco MC, 2020, Covid-19 Immune System Response, Hyperinflammation And Repurposing Antirheumatic Drugs, Turkish Journal Of Medical Sciences, Vol. 1 (1).
- Wahyuni, W. (2017). Potensi Imunomodulator Ekstrak Etanol Buah Kecombrang (*Etlingera elatior* (Jack) RM Smith) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag Mencit Jantan Galur BALB/C. PHARMACON, 6(3).
- Wahyuni, W. (2017). Potensi Imunomodulator Ekstrak Etanol Buah Kecombrang (*Etlingera elatior* (Jack) RM Smith) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag Mencit Jantan Galur BALB/C. PHARMACON, 6(3).
- Wahyuniati, Nur, 2017, Peran Interferon Gamma Pada Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, Jurnal Kedokteran Syiah Kuala, Vol. 17 (2).
- Xiong, H., Pamer, E. G., Sloan, M., Cancer, K., Core, M. M., Sloan, M., ... Cancer, K. (2016). Monocytes And Infection: Modulator, Messenger And Effector. Immunobiology, 220(2), 210–214. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.08.007>. MONOCYTES.
- Yusuf, M. I. (2019). Peningkatan imunitas non spesifik (innate immunity) mencit balb/c yang diberi ekstrak etanol daun tumbuhan galing (*Cayratia trifolia* L. domin) enhancement of non specific immunity (innate immunity) mice balb/c given ethanol extract of galing plant (*Cayratia trifolia* L. domin). Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian, 3(2), 83-92.
- Yusuf, M. I., Susanty, S., & Fawwaz, M. (2018). Antioxidant and antidiabetic potential of galing stem extract (*Cayratia trifolia* Domin). Pharmacognosy Journal, 10(4).