

KETIDAKSEIMBANGAN TH17 DAN TREG PADA PASIEN PCOS DENGAN RESISTENSI INSULIN: TINJAUAN LITERATUR TERHADAP POTENSI SUNTIKAN TERAPI

IMBALANCE OF TH17 AND TREG IN PCOS PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE: A LITERATURE REVIEW ON THERAPEUTIC INJECTION POTENTIAL

Shelly Franciska^{1*}, Andon Hestiantro², Tasya Kartika³

Departmen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya Jakarta,
Indonesia.*e-mail: shelly.franciska@ukrida.ac.id

(Naskah disubmit: 6 Desember 2024. Direvisi: 6 Februari 2025. Disetujui: 9 April 2025)

Abstrak. Sindrom ovarium polikistik atau polycystic ovarian syndrome (PCOS) adalah gangguan metabolik-endokrin yang ditandai dengan oligoovulasi/anovulasi, hiperandrogenisme, dan ovarium polikistik pada USG. Secara global, PCOS memengaruhi 6-21% perempuan usia reproduksi dan sekitar 95% di antaranya mengalami resistensi insulin. Prevalensi PCOS mencapai 5-10% dimana 72,04% berhubungan dengan infertilitas dan resistensi insulin di Indonesia. Imunoendokrinologi mencatat bahwa respons kekebalan berperan dalam perkembangan PCOS. Beberapa mekanisme menyebabkan peradangan kronis yang diperparah oleh resistensi insulin, hiperandrogenemia, dan dislipidemia. Penelitian menunjukkan korelasi antara sitokin pro-inflamasi, terutama sel T-helper 17 (Th17) dan sel T-regulator (Treg), pada PCOS dan resistensi insulin. Sel Th17 meningkatkan peradangan, sementara Treg berperan sebaliknya, dengan diferensiasinya dimodulasi oleh interleukin-6 (IL-6) dan Transforming Growth Factor- β (TGF- β). Keseimbangan Th17/Treg dapat diatur dengan menargetkan IL-6. Studi ini membandingkan tingkat Th17 dan Treg pada pasien PCOS dengan dan tanpa resistensi insulin menggunakan penanda IL-17 dan IL-10. Th17 lebih tinggi dan Treg lebih rendah pada PCOS dengan resistensi insulin, menghasilkan rasio Th17/Treg lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa resistensi insulin. Hasil studi ini memberikan peluang untuk menargetkan aksis Th17/Treg dalam terapi baru untuk memutus siklus PCOS dan resistensi insulin serta mengurangi komplikasi.

Kata kunci: PCOS, Th17, Treg, resistensi insulin

Abstract. Polycystic ovary syndrome or polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a metabolic-endocrine disorder characterized by oligoovulation/anovulation, hyperandrogenism, and polycystic ovaries on ultrasound. Globally, PCOS affects 6-21% of women of reproductive age and about 95% of them experience insulin resistance. In Indonesia, the prevalence of PCOS reaches 5-10% where 72.04% are associated with infertility and insulin resistance. Immunoendocrinology notes that the immune response plays a role in the development of PCOS. Several mechanisms cause chronic inflammation caused by insulin resistance, hyperandrogenemia, and dyslipidemia. Research shows a correlation between pro-inflammatory cytokines, especially T-helper 17 (Th17) cells and T-regulatory cells (Treg), in PCOS and insulin resistance. Th17 cells increase inflammation, while Tregs play the opposite role, with their differentiation modulated by interleukin-6 (IL-6) and Transforming Growth Factor- β (TGF- β). Th17/Treg balance can be regulated by targeting IL-6. This study compared Th17 and Treg levels in PCOS patients with and without insulin resistance using IL-17 and IL-10 markers. Th17 was higher and Treg was lower in PCOS with insulin resistance, resulting in a higher Th17/Treg ratio compared to patients without insulin resistance. The results of this study provide an opportunity to target the Th17/Treg axis in new therapies to break the cycle of PCOS and insulin resistance and reduce complications.

Keywords: PCOS, Th17, Treg, Insulin resistance

PENDAHULUAN

Sindrom ovarium polikistik atau Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) merupakan kelainan metabolik-endokrin yang paling umum terjadi pada wanita usia reproduksi.¹ Kondisi ini ditandai oleh tiga karakteristik utama, yaitu oligoovulasi atau anovulasi, hiperandrogenisme, dan keberadaan ovarium polikistik yang dapat terdeteksi melalui pemeriksaan

ultrasonografi. Secara global, prevalensi PCOS berkisar antara 6-21% pada wanita usia subur, dengan sekitar 95% dari kasus tersebut disertai resistensi insulin. Di Indonesia, PCOS memengaruhi sekitar 5-10% wanita usia reproduksi, di mana 72,04% kasusnya terkait dengan infertilitas. Sebagai gangguan yang bersifat heterogen, PCOS memiliki berbagai penyebab dan manifestasi klinis yang kompleks, menjadikannya tantangan besar dalam dunia medis.²



PCOS dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti disfungsi aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium, faktor genetik atau keturunan, serta gangguan metabolik. Selain itu, peradangan kronis memainkan peran signifikan dalam patogenesis PCOS. Peradangan ini melibatkan ketidakseimbangan sekresi faktor pro-inflamasi, disfungsi sel endotel, dan leukositosis yang menciptakan lingkungan biologis yang mendukung perkembangan penyakit.³ Ketidakseimbangan tersebut tidak hanya memengaruhi regulasi hormon tetapi juga mengganggu mekanisme imun yang penting dalam menjaga keseimbangan metabolik. Dalam kasus PCOS, rendahnya kadar progesteron akibat oligo atau anovulasi dapat memicu hiperaktivasi sistem imun, memperburuk kondisi hormonal dan metabolik.⁴

Hiperaktivasi sistem imun yang terjadi pada penderita PCOS turut meningkatkan produksi estrogen, yang pada gilirannya dapat memicu pembentukan berbagai autoantibodi. Proses ini memperparah disfungsi imun dan hormon, sehingga menambah kompleksitas kondisi PCOS.⁵ Lebih jauh lagi, interaksi antara faktor imun dan endokrin dalam tubuh penderita PCOS tidak hanya berdampak pada fungsi reproduksi tetapi juga pada risiko gangguan metabolik, seperti diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Pemahaman mendalam mengenai hubungan antara sistem imun dan patofisiologi PCOS menjadi kunci dalam mengidentifikasi pendekatan terapi yang lebih efektif dan spesifik.⁶

Salah satu aspek penting dalam patogenesis PCOS adalah ketidakseimbangan antara subset sel imun, terutama sel T-helper 17 (Th17) yang pro-inflamasi dan sel T regulator (Treg) yang bersifat anti-inflamasi.⁷ Ketidakseimbangan ini menciptakan lingkungan inflamasi yang memperburuk resistensi insulin dan gangguan metabolik lainnya, sehingga memperparah gejala klinis PCOS. Studi terkini menunjukkan bahwa modulasi sistem imun, khususnya keseimbangan Th17 dan Treg, dapat menjadi target potensial untuk pengembangan terapi baru. Dengan memahami lebih jauh peran sistem imun dalam PCOS, diharapkan tercipta pendekatan pengobatan inovatif yang tidak hanya menekan gejala tetapi juga menangani akar penyebab penyakit ini secara holistik.⁸

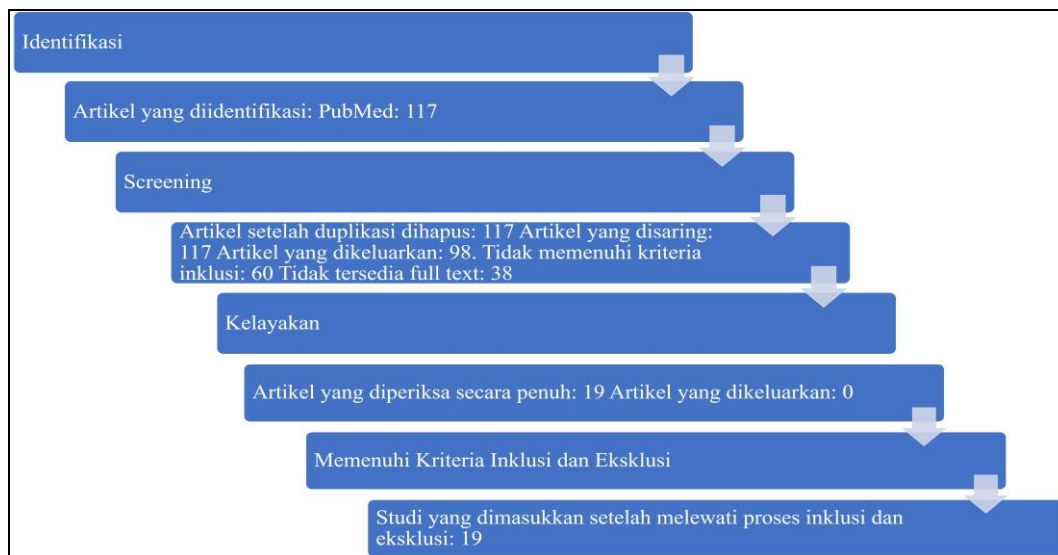
METODE

Penelitian ini menggunakan desain literatur review yaitu metode penelitian yang menggunakan bukti (evidence-based) yang sudah ada untuk direview, dianalisis, dievaluasi secara terstruktur, diklasifikasikan, dan dikategorikan. Literatur review dalam penelitian ini ditulis berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) untuk memastikan proses

tinjauan dilakukan secara sistematis dan transparan. Penelitian ini dilaksanakan pada tahun 2024, dengan kriteria inklusi berupa jurnal berbahasa Indonesia atau Inggris, diterbitkan dalam 10 tahun terakhir, tersedia dalam bentuk full text, dapat diakses, dan membahas tentang Ketidakseimbangan Th17 dan Treg pada Pasien PCOS dengan Resistensi Insulin: Potensi Suntikan Terapi. Kriteria eksklusi mencakup jurnal yang tidak tersedia dalam bentuk full text atau tidak dapat diakses, serta jurnal dengan desain penelitian berupa review, systematic review, meta-analisis, atau protokol penelitian. Jurnal yang dijadikan literatur berasal dari database PubMed, dengan skринing melalui judul dan abstrak. Pencarian dilakukan menggunakan logika BOOLEAN, dengan kata kunci: "Th17 imbalance" OR "Treg imbalance" AND "PCOS" OR "Polycystic Ovary Syndrome" AND "Insulin Resistance", untuk memastikan jurnal yang dicari sesuai dengan topik penelitian. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang berasal dari penelitian sebelumnya, dan penelitian ini dilaksanakan pada bulan September – November 2024.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan desain Literature Review (tinjauan literatur), yaitu metode penelitian yang menggunakan bukti (evidence-based) yang sudah ada untuk direview, dianalisis, dievaluasi secara terstruktur, diklasifikasikan, dan dikategorikan. Literatur review dalam penelitian ini ditulis berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) untuk memastikan proses tinjauan dilakukan secara sistematis dan transparan. Penelitian ini dilaksanakan pada tahun 2024, dengan kriteria inklusi berupa jurnal berbahasa Indonesia atau Inggris, diterbitkan dalam 10 tahun terakhir, tersedia dalam bentuk full text, dapat diakses, dan membahas tentang Ketidakseimbangan Th17 dan Treg pada Pasien PCOS dengan Resistensi Insulin: Potensi Suntikan Terapi. Kriteria eksklusi mencakup jurnal yang tidak tersedia dalam bentuk full text atau tidak dapat diakses, serta jurnal dengan desain penelitian berupa review, systematic review, meta-analisis, atau protokol penelitian. Jurnal yang dijadikan literatur berasal dari database PubMed, dengan skринing melalui judul dan abstrak. Pencarian dilakukan menggunakan logika BOOLEAN, dengan kata kunci: "Th17 imbalance" OR "Treg imbalance" AND "PCOS" OR "Polycystic Ovary Syndrome" AND "Insulin Resistance", untuk memastikan jurnal yang dicari sesuai dengan topik penelitian. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang berasal dari penelitian sebelumnya, dan penelitian ini dilaksanakan pada bulan September – November 2024.



Gambar 1. Seleksi literatur review ketidakseimbangan th17 dan treg pada pasien pcos dengan resistensi insulin

Sebanyak 19 jurnal berhasil diidentifikasi yang sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu jurnal berbahasa Indonesia dan Inggris, diterbitkan dalam 10 tahun terakhir, tersedia dalam format full text, dan membahas tentang ketidakseimbangan Th17 dan Treg pada pasien PCOS dengan resistensi insulin serta potensi suntikan terapi. Jurnal-jurnal yang lolos mencakup berbagai penelitian terkait hubungan ketidakseimbangan Th17/Treg dengan resistensi insulin pada pasien PCOS serta potensi intervensi melalui suntikan terapi. Rentang tahun publikasi jurnal yang digunakan dalam tinjauan ini adalah dari tahun 2014 hingga 2024.

Hiperinsulinemia dan PCOS

PCOS melibatkan interaksi yang kompleks antara hormon, gen, stres dan lingkungan. PCOS sendiri akan membentuk siklus resistensi insulin dan peradangan kronis di mana ketiganya akan saling memperburuk kondisi masing-masing.⁹ Faktor risiko PCOS meliputi perubahan genetik dan epigenetik, faktor lingkungan sejak konsepsi hingga dewasa dan faktor pola makan dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak, serta obesitas. Resistensi insulin sering ditemukan pada pasien PCOS dan akan menyebabkan hiperinsulinemia yang dapat meningkatkan rangsangan sel teka dalam memproduksi androgen. Sekresi GnRH yang abnormal yang menyebabkan ketidakseimbangan sekresi LH dan FSH (peningkatan LH dan penurunan FSH) dan mengakibatkan hiperandrogenisme. Selain itu, hiperinsulinemia juga akan menyebabkan gangguan metabolisme pada berbagai organ, seperti hati, otot rangka, dan jaringan lemak visceral. Pada hati, hiperinsulinemia akan memicu penurunan *sex hormone binding globulin* (SHBG) yang akan berperan dalam meningkatkan produksi androgen. Pada otot rangka akan terjadi penurunan sinyal insulin yang selanjutnya akan memperburuk kondisi resistensi insulin. Pada jaringan lemak visceral, hiperinsulinemia akan menyebabkan peningkatan akumulasi lemak dan penurunan penguraian lemak yang selanjutnya akan memperparah obesitas sebagai faktor risiko PCOS serta mengeluarkan mediator inflamasi yang berperan dalam inflamasi kronis tingkat rendah.¹⁰

Sisi lain, hiperandrogenisme akan meningkatkan androgen dan estrogen terlalu cepat dalam siklus menstruasi sehingga menekan FSH. Hal ini menyebabkan gangguan pada pertumbuhan folikel sehingga mengakibatkan beberapa kelainan seperti oligoovulasi/anovulasi, ovarium polikistik, hiperplasia endometrium dan infertilitas. Peningkatan androgen juga dapat disebabkan oleh sekresi androgen adrenal atau ovarium yang berlebihan. Faktor ovarium intrinsik seperti gangguan steroidogenesis dan faktor eksternal seperti hiperinsulinemia juga berkontribusi terhadap produksi androgen ovarium yang berlebihan. Peningkatan androgen akan meningkatkan pertumbuhan rambut di daerah sensitif androgen sehingga menyebabkan hirsutisme akan merangsang hiperplasia kelenjar pilosebacea sehingga menyebabkan jerawat, dan menekan pertumbuhan rambut di kulit kepala sehingga menyebabkan alopecia androgenik.¹¹

Tabel 1. Hasil pencarian literatur review ketidakseimbangan th17 dan TREG pada pasien PCOS dengan resistensi insulin

No	Penulis	Judul	Tujuan Penelitian	Hasil Penelitian	Ringkasan
1	Devi Anggita Sari1, Erna Yovi Kurniawati, M. Any Ashari, 2023	<i>Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment</i>	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil klinis dan determinan kejadian Sindrom Ovarium Polistik (SOPK) pada remaja di Yogyakarta tahun 2023.	Hasil penelitian menunjukkan responden yang mengalami SOPK sebanyak 1 responden (1.0%), suspek SOPK sebanyak 11 responden (11.0%), tidak mengalami SOPK 88 responden (88.0%). Berdasarkan gejala klinis responden, amenore sekunder paling banyak dialami oleh remaja usia 15-19 tahun 57.9%. Alopecia paling banyak dialami pada remaja usia 20-24 tahun 92.3%. Remaja dengan riwayat pernah mengalami penyakit DM sebanyak 21.1% mengalami amenore sekunder. Keluarga tidak ada yang mengalami penyakit DM namun mengalami amenore sekunder dengan 47.4% responden. Remaja dengan penyakit DM saat ini mengalami amenore sekunder 15.8%. Remaja dengan riwayat infertilitas keluarga mengalami amenore sekunder 21.1%. Remaja tanpa riwayat penyakit infertilitas namun mengalami alopecia 92. 3%	Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa sebagian besar remaja di Yogyakarta tidak mengalami SOPK. Remaja tanpa riwayat penyakit infertilitas namun mengalami alopecia 92.3%. Responden dengan sudah USG dengan hasil positif terdapat 1 responden tanpa memiliki riwayat DM ataupun infertilitas.
2	Ruobing Lei , Shuyi Chen , Weihong Li, 2024	<i>Advances in the study of the correlation between insulin Resistance and infertility</i>	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara resistensi insulin dan infertilitas	Resistensi insulin atau Insulin Resistance (IR) tidak hanya terlibat dalam perkembangan berbagai penyakit metabolik, tetapi juga memengaruhi fungsi reproduksi wanita, dan sampai batas tertentu terkait erat dengan infertilitas wanita. IR dapat meningkatkan risiko infertilitas wanita dengan mengaktifkan stres oksidatif, mengganggu metabolisme energi, memengaruhi perkembangan oosit, kualitas embrio dan toleransi endometrium, memengaruhi sekresi hormon dan implantasi embrio, serta memengaruhi hasil konsepsi berbantuan pada populasi infertil dan mengurangi tingkat keberhasilan pengobatan teknologi reproduksi berbantuan pada populasi infertil	Resistensi insulin atau Insulin Resistance (IR) terkait erat dengan aborsi spontan, diabetes gestasional dan kehamilan buruk lainnya, dan jika tidak diperbaiki tepat waktu, dapat meningkatkan risiko obesitas dan penyakit metabolik pada keturunannya dalam jangka panjang. Artikel ini memberikan tinjauan tentang hubungan antara IR dan infertilitas untuk memberikan ide-ide baru untuk pengobatan infertilitas.

4	Younis Ahmad Hajam, Hilal Ahmad Rather, Neelam, Rajesh Kumar, Muddasir Basheer, Mohd Salim Resh, 2024	<i>A review on critical appraisal and pathogenesis of ovarian syndrome</i>	Tinjauan ini memberikan penilaian kritis yang komprehensif terhadap literatur yang ada tentang patogenesis PCOS, mengatasi kesenjangan pengetahuan dan Menyoroti sifat multifaktorialnya	Studi molekuler dan genetik menyoroti perubahan jalur pensinyalan, disregulasi hormonal, dan peran resistensi insulin. Faktor lingkungan, termasuk gaya hidup dan paparan bahan kimia pengganggu endokrin, turut terlibat dalam PCOS.	Faktor lingkungan, termasuk gaya hidup dan paparan bahan kimia pengganggu endokrin, turut terlibat dalam PCOS. Strategi manajemen yang efektif perlu diberikan untuk wanita yang terkena PCOS.
	Miyuki Harada 1, 2022	<i>Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research</i>	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan patofisiologi PCOS	Patofisiologi PCOS bersifat heterogen dan dibentuk oleh interaksi disfungsi reproduksi dan gangguan metabolik. Hiperandrogenisme dan resistensi insulin saling memperburuk mekanisme tubuh pasien selama perkembangan PCOS yang juga dipengaruhi oleh disfungsi aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium. PCOS merupakan kelainan yang sangat dapat diwarikan dan paparan terhadap faktor lingkungan tertentu menyebabkan individu dengan faktor genetik predisposisi untuk terkena PCOS. Faktor lingkungan yang mendorong perkembangan patofisiologi PCOS memberikan kontribusi yang lebih besar daripada faktor genetik dan dapat mencakup lingkungan intrauterin selama periode prenatal, lingkungan mikro folikel dan gaya hidup setelah lahir	Perlu untuk dilakukan strategi terapeutik dan preventif serta menyediakan manajemen seumur hidup yang tepat termasuk perawatan prakonsepsi bagi penderita PCOS yang mengalami resistensi insulin

5	Selma Feldman Witchel, Sharon E Oberfield, Alexia S Peña, 2019	<i>Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls</i>	Penelitian ini dilakukan Untuk mengetahui patofisiologi, presentasi dan pengobatan <i>Polycystic Ovary Syndrome</i> (PCOS)	Kriteria diagnostik PCOS untuk gadis remaja adalah menstruasi tidak teratur, hiperandrogenisme klinis, dan/atau hiperandrogenemia. Temuan USG panggul tidak diperlukan untuk diagnosis PCOS pada gadis remaja. Bahkan sebelum diagnosis PCOS yang pasti, remaja dengan tanda-tanda klinis kelebihan androgen dan oligomenorea/amenorea dapat dianggap "berisiko terkena PCOS." Penatalaksanaan bagi mereka yang berisiko terkena PCOS dan mereka yang telah dipastikan terdiagnosis meliputi edukasi, intervensi gaya hidup sehat, dan intervensi terapeutik yang efektif.	Pengetahuan komprehensif mengenai patogenesis PCOS akan memungkinkan identifikasi dini anak perempuan dengan kecenderungan tinggi untuk mengalami PCOS. Implementasi intervensi terapeutik individual yang Tepat waktu akan meningkatkan penatalaksanaan PCOS secara menyeluruh selama masa remaja, mencegah komorbiditas terkait, dan meningkatkan kualitas hidup
6	Haigang Ding, Juan Zhang, Feng Zhang, et al., 2021	<i>Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome</i>	Penelitian ini dilakukan Untuk mengetahui Resistensi Insulin dan Peningkatan Kadar Androgen yang menjadi penyebab utama <i>Polycystic Ovary Syndrome</i> (PCOS)	Patogenesis sangat penting untuk Memahami efek hiperandrogenemia (HA) "HA" dan insulin resistance (IR) "IR" pada patofisiologi berbagai gejala yang terkait dengan PCOS.	Pemahaman yang mendalam Tentang pola pertumbuhan PCOS untuk hiperandrogenemia (HA) dan insulin resistance (IR) dapat membantu memperbaiki kondisi tersebut, bersama dengan penyesuaian nutrisi dan kehidupan, serta penemuan produk pengobatan baru. Namun, penelitian lebih lanjut Diperlukan untuk mengklarifikasi peran timbal balik IR dan HA pada perkembangan PCOS.
7	Fatemeh Nasri, Mehrnoosh Doroudchi, Bahia Namavar Jahromi, Behrouz Gharesi-Fard, 2018	<i>T Helper Cells Profile and CD4+CD25+Foxp3+Regulatory T Cells in Polycystic Ovary Syndrome</i>	Tujuan dari penelitian ini adalah ntuk menyelidiki paradigma sel T helper tipe 1 (Th1) /Th2/Th17/Treg dalam darah tepi PCOS infertil dibandingkan dengan wanita fertil normal.	Penelitian ini, kami melaporkan bahwa frekuensi sel Th1 meningkat dibandingkan dengan sel Th2 pada PCOS infertil ketika mempertimbangkan rasio Th1/Th2 (P=0,05). Analisis rasio Th17/Th2 menunjukkan perbedaan signifikan dengan bias terhadap dominasi Th17 pada PCOS (P=0,02). Proporsi sel T regulator CD4+CD25+Foxp3+ secara signifikan lebih rendah pada pasien PCOS dibandingkan dengan wanita fertil yang sehat (P=0,02).	Th1 dan Th17 serta penurunan Sel Treg dan Th2 sebagai regulator respons imun terlibat dalam patogenesis PCOS. Hasil ini menunjukkan adanya respons imun yang berubah terhadap status inflamasi pada pasien PCOS, yang kemungkinan menyebabkan beberapa komplikasi seperti infertilitas pada pasien PCOS.

8	Iwen Zhang Xiaokun Gang, Xiaokun Gang et al., 2021	<i>The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance In Metabolic Diseases</i>	Tujuan penelitian ini adalah untuk memberikan gambaran umum tentang perubahan dan fungsi keseimbangan Th17/Treg dalam penyakit metabolik dan perannya dalam mengatur metabolisme glukosa dan lipid terkait respon imun	Peradangan kronis berperan penting dalam perkembangan penyakit metabolik. Penyakit ini meliputi obesitas, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit hati berlemak yang terkait dengan disfungsi metabolik. Lingkungan proinflamasi yang dipertahankan oleh imunitas bawaan, meliputi makrofag dan sitokin terkait, dapat dipengaruhi oleh imunitas adaptif	Keseimbangan Th17/Treg diatur oleh sitokin inflamasi dan berbagai faktor metabolik, termasuk yang terkait dengan metabolisme energi seluler. Mekanisme yang mendasarinya Meliputi jalur pensinyalan terkait metabolisme dan regulasi epigenetik.
9	Ananya Purwar, Shailesh Nagpure, 2022	<i>Insulin Resistance In Polycystic Ovarian Syndrome</i>	Tujuan penelitian adalah Untuk mengetahui risiko substansial resistensi insulin pada orang gemuk yang menderita PCOS.	Individu dengan fenotipe PCOS konvensional mengalami obesitas dan kadar insulin serta resistensi insulin yang lebih tinggi.	Resistensi insulin merupakan sifat patofisiologis yang paling signifikan pada penderita PCOS.
10	Limin Tao, Huanbing Liu, Yanfeng Gong, 2019	<i>Role and mechanism of the Th17/Treg cell Balance in the development and Progression of insulin resistance</i>	Tujuan penelitian adalah Untuk mengetahui Mekanisme Resistensi Insulin sebagai patogenesis dari Sindrom Ovarium Polistikistik	Sumber utama sintesis sitokin dalam Jaringan adiposa besar mendorong produksi sitokin adiposit yang berarti risiko substansial resistensi insulin terjadi pada orang dengan obesitas yang menderita PCOS.	Resistensi insulin merupakan sifat patofisiologi yang paling signifikan pada orang dengan PCOS.
11	Harbour SN, Ditoro DF, Witte SJ et al., 2020	<i>TH17 cells require ongoing classic IL- 6 receptor signaling to retain transcriptional and functional identity</i>	Tujuan penelitian adalah Untuk mengetahui perkembangan sel T helper 17 (TH-17) dengan program gen terkait TH 17 melalui transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3)	Pensinyalan IL-6 diperlukan untuk induksi dan pemeliharaan sel TH 17 ; sel TH-17 yang kekurangan IL-6Rα dengan cepat kehilangan fenotipe TH 17 dan tidak menyebabkan penyakit. Ko-transfer sel TH-17 tipe lainnya dengan sel H 17 yang kekurangan IL-6Rα menyebabkan kolitis tetapi tidak mampu memulihkan hilangnya fenotipe yang terakhir	Eksresi IL-6 yang tinggi di kolon mendorong sinyal klasik, atau cis, daripada sinyal transreseptor yang diperlukan untuk mempertahankan sel TH-17. Dengan demikian, sinyal IL-6 klasik yang berkelanjutan mendukung program T H 17 dan diperlukan untuk Mempertahankan dan berfungsinya sel TH-17

12	Emilie Bequignon, David Mangin Justine et al., 2022	<i>Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: role of IL-6 in airway epithelial cell dysfunction</i>	Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek in vitro IL-6 pada mekanisme perbaikan epitel dalam model perbaikan luka dan pada denyutan silia dalam kultur primer Sel Epitel Hidung Manusia (HNEC).	Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa: (i) IL-6 mempercepat perbaikan luka saluran napas secara in vitro, dengan efek dosis-respons sedangkan tidak ada efek yang diamati setelah stimulasi IL lainnya. Setelah 24 jam, 79% lubang luka dengan IL6-100 diperbaiki sepenuhnya, dibandingkan dengan 46% pada kelompok IL6-10, 28% pada kelompok IL6-1 dan 15% pada kelompok kontrol, (ii) analisis migrasi spesifik luka tertutup pada tahap perbaikan akhir (Hari ke-12) menunjukkan IL-6 memiliki migrasi tertinggi dibandingkan dengan IL lainnya, (iii) Studi tentang efek IL-6 pada fungsi silia menunjukkan bahwa CBF dan gelombang metakronal meningkat tetapi tanpa modifikasi signifikan pada kepadatan silia, panjang silia dan indeks efisiensi.	Proliferasi sel epitel yang meningkat yang diamati pada polip dapat disebabkan oleh IL-6 dalam kasus kerusakan epitel sebelumnya. IL-6 dapat menjadi sitokin utama dalam fisiopatologi NP.
13	Monika Ryba-Stanisława, Mari a Skrzypkowska, Jolanta Myśliwska, 2012	<i>The serum IL-6 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in patients with type 1 diabetes</i>	Analisis kuantitatif mengenai keseimbangan sel Th17/Treg dalam darah tepi anak-anak dengan diabetes tipe 1 dan hubungannya dengan kadar IL-6 serum	IL-6 adalah sitokin pleiotropik yang terlibat dalam pengaturan respons imun, peradangan, dan hematopoiesis. Kadarnya yang tinggi ditemukan dalam berbagai penyakit autoimun dan peradangan kronis.	IL-6 terlibat dalam pengaturan keseimbangan antara dua subset sel T: Treg dan Th17 yang memiliki fungsi yang bertentangan dalam peradangan.
14	ZhengPeng, Yifan Sun, Xiaolan Lv et al., 2016	<i>Interleukin-6 Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome</i>	Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui Perubahan kadar serum interleukin-6 (IL-6) pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS), serta hubungan Antara kadar IL-6 dan indeks massa tubuh (BMI), resistensi insulin (IR) dan status androgen pasien PCOS	Hasil analisis kelompok menunjukkan bahwa kadar IL-6 yang tinggi pada PCOS secara signifikan terkait dengan rasio <i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i> (HOMA2-IR) dan rasio testosteron total (rasio T), dan ditemukan pada wanita kurus dan obesitas dengan PCOS.	Tingkat IL-6 yang tinggi bukan Merupakan karakteristik intrinsik PCOS, tetapi mungkin merupakan biomarker pemantauan yang berguna untuk pengobatan PCOS.

15	Atreyee Borthakur , Yogamaya D. Prabhu· Abilash ValsalaGopalakrishnan et al., 2020	<i>Role of IL-6 signalling in Polycystic Ovarian Syndrome associated inflammation</i>	Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek metabolik dari paparan PCOS	Interleukin-6 adalah salah satu dari Banyak sitokin yang dilepaskan oleh adiposit dari timbunan lemak dalam tubuh. Interleukin 6 merupakan inflamasi karena signifikansinya terhadap inflamasi yang dimediasi PCOS. Ada bukti penting tentang peningkatan konsentrasi IL-6 pada subjek PCOS yang telah dibahas secara rinci. Pengaturan kadar IL-6 dalam tubuh pada gilirannya dipertahankan oleh hubungan dekat dengan sitokin lain, terutama oleh regulator utama, NF-κB	Pengobatan yang ditargetkan pada IL-6 mungkin merupakan cara yang efisien untuk mengobati peradangan yang terkait dengan PCOS.
16	Sahar Mazloomi ,Zeinab Barartabar ,Shamim Pilehvari, 2023	<i>The Association Between Increment Of Interleukin-1 And Interleukin-6 In Women with Polycystic Ovary Syndrome and Body Mass Index</i>	Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi peran obesitas dalam kejadian PCOS yang terkait dengan peradangan dan hirsutisme.	Perbedaan signifikan ditemukan antara hs-CRP, IL-1, dan IL-6 pada pasien PCOS dan individu sehat ($p<0,001$). Aktivitas aromatase jauh lebih rendah pada kasus PCOS. Kadar serum IL-1 ($p=0,392$) dan IL-6 ($p=0,764$) tidak berbeda antara wanita dengan berat badan normal dan kelebihan berat badan. Pada kedua kelompok yang diteliti (kasus dan kontrol), frekuensi hirsutisme jauh lebih tinggi pada individu dengan BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($p<0,05$). Faktor inflamasi secara signifikan memengaruhi kelompok PCOS ($p<0,05$). Namun, regres logistik menunjukkan bahwa peningkatan hs-CRP lebih efektif dalam meningkatkan risiko PCOS (OR: 6,324, $p<0,001$).	Kadar hs-CRP, IL-1, dan IL-6 meningkat pada semua wanita PCOS . Meskipun insidensi Hirsutisme pada PCOS Dikaitkan dengan obesitas, Dalam patogenesis PCOS, hanya IL-1 dan IL-6 yang tidak bergantung pada BMI.
17	Zhaohui Zhuang· Xiaohong Pan· Kai Zhao et al. 2019	<i>The Effect of Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-11 (IL-11), Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3), and AKT Signaling on Adipocyte Proliferation in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome</i>	Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki peran interleukin-6 (IL-6) dan IL-11 dalam patofisiologi hipertrofi adiposit PCOS.	Kadar testosteron dan glukosa dalam serum serta ekspresi IL-6 dan IL-11 meningkat secara signifikan pada PCOS melalui aktivasi sinyal AKT/STAT3. Setelah IL-6 dan IL-11 menstimulasi adiposit mesenkimal yang diisolasi dari jaringan adiposa, IL-6 dan IL-11 menginduksi proliferasi sel melalui jalur sinyal STAT3/AKT.	Peningkatan kadar IL-6 dan IL-11 menstimulasi adiposit dari Jaringan adiposayang mendorong proliferasi sel dengan mengaktifkan sinyal AKT/STAT3.

18	Samradhi Singh, Namrata Pal, Swasti Shubham et al., 2023	<i>Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics</i>	Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui berbagai faktor risiko yang mungkin terlibat dalam etiologi, prevalensi, dan modulasi PCOS, selain intervensi terapeutik yang masuk akal, termasuk terapi miRNA dan eubiosis mikrobiota usus, yang dapat membantu mengobati dan mengelola PCOS	Gaya hidup atau pola makan, polutan lingkungan, genetika, disbiosis usus, perubahan neurendokrin, dan obesitas merupakan beberapa faktor risiko yang menyebabkan wanita rentan terhadap PCOS. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan peningkatan sindrom metabolik dengan menyebabkan hiperinsulinemia, stres oksidatif, hiperandrogenisme, gangguan folikulogenesis, dan siklus menstruasi yang tidak teratur. Disbiosis mikrobiota usus dapat berperan patogenik dalam perkembangan PCOS.	Pemulihan mikrobiota usus Dengan probiotik, prebiotik, atau transplantasi mikrobiota feses (FMT) dapat menjadi cara yang inovatif, efisien, dan noninvasif untuk mencegah dan mengurangi PCOS.
19	Fen Tang, Zhou Zhou, Kongqian Huang, 2022	<i>MicroRNAs in the Regulation of Th17/Treg Homeostasis and their potential role in uveitis</i>	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui miRNA yang ditemukan terlibat dalam uveitis autoimun dan peran potensialnya dalam pengaturan homeostasis Th17/Treg.	Th17 dan sel T regulator (Treg) memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit autoimun. Homeostasis Th17/Treg sangat terlibat dalam menjaga keseimbangan imun. Homeostasis Th17/Treg yang terganggu berkontribusi terhadap perkembangan penyakit autoimun. MikroRNA (miRNA) telah muncul sebagai faktor vital baru dalam regulasi homeostasis Th17/Treg yang terganggu.	miRNA terlibat dalam uveitis autoimun dan peran potensialnya dalam pengaturan homeostasis Th17/Treg.

Peran disregulasi imun dalam patogenesis PCOS

Peradangan kronis merupakan faktor penyebab dalam patofisiologi PCOS. Wanita dengan PCOS menunjukkan peningkatan penanda inflamasi seperti CRP, IL-6, dan TNF- α . Kondisi inflamasi ini diduga terjadi karena kelainan metabolik yang sering terjadi pada pasien PCOS termasuk resistensi insulin dan obesitas. Peradangan kronis tingkat rendah pada pasien PCOS dapat memperburuk disfungsi ovarium dan berkontribusi pada presentasi klinis PCOS secara keseluruhan. Interaksi antara sel T, hiperandrogenisme, dan resistensi insulin ini menciptakan lingkaran setan yang memperburuk disfungsi ovarium dan menghambat ovulasi sehingga meningkatkan risiko infertilitas pada wanita dengan PCOS.^{11,12}

Selain itu, beberapa faktor risiko PCOS seperti obesitas (lemak visceral) genetika dan epigenetika, disbiosis usus dapat merangsang konversi makrofag M2 yang anti-inflamasi menjadi makrofag M1 yang pro-inflamasi. Makrofag M1 ini akan menghasilkan IL-1 yang menghambat pertumbuhan folikel sehingga dapat menyebabkan infertilitas, TNF- α yang dapat menghambat tirosin kinase pada reseptor insulin sehingga menyebabkan resistensi insulin, dan IL-6 yang merangsang produksi Th17.¹²

Ketidakseimbangan sel T helper 17 dan sel T regulator serta resistensi insulin

Penelitian sebelumnya telah mengidentifikasi korelasi antara sitokin inflamasi, terutama sel T helper 17 (Th17) dan sel T regulator (Treg), baik pada PCOS maupun resistensi insulin.¹³ Sel Th17 meningkatkan inflamasi, sedangkan sel Treg menangkalnya; diferensiasinya dipengaruhi oleh Interleukin-6 (IL-6) dan Transforming growth factor- β (TGF- β) secara sinergis. Khususnya, TGF- β sendiri tidak dapat menginduksi diferensiasi sel Th17 tanpa IL-6. Oleh karena itu, penargetan IL-6 dapat memodulasi keseimbangan Th17/Treg. Pada beberapa penyakit kronis dan metabolik, diketahui bahwa rasio Th17/Treg dan kadar IL-6 lebih tinggi pada kelompok penyakit dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹⁴ IL-6 memiliki sifat pro-inflamasi dan anti-inflamasi, di mana IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi utama pada inflamasi kronis, dan berhubungan erat dengan resistensi insulin dan gangguan kardiovaskular. Diketahui bahwa kadar IL-6 lebih tinggi pada pasien PCOS dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kadar IL-6 juga lebih tinggi pada pasien PCOS dengan resistensi insulin dan kadar testosteron tinggi.¹⁵ IL-6 juga merupakan salah satu sitokin yang dilepaskan oleh sel adiposit tubuh, namun kadar IL-6 tidak dipengaruhi oleh BMI pasien, hal ini menunjukkan bahwa IL-6 yang tinggi tidak akan subjektif pada pasien PCOS kurus atau PCOS dengan BMI normal dibandingkan dengan pasien PCOS obesitas. Terkait dengan PCOS, IL-6 tidak secara langsung merangsang sekresi testosteron dari sel folikel ovarium, namun dapat meningkatkan ekspresi reseptor testosteron pada jaringan ovarium sehingga secara tidak langsung meningkatkan aktivitas androgen. Oleh karena itu, perubahan kadar IL-6 dapat digunakan sebagai biomarker untuk memantau pengobatan PCOS.¹⁶

Peran dan Perubahan Th 17 dan T Reg pada PCOS

Disregulasi imun pada PCOS dapat terjadi melalui perubahan Th 17 dan T Reg. Perubahan sel-sel ini dapat disebabkan oleh beberapa kaskade:

1. Jaringan diposa dan peradangan

Obesitas lemak visceral dapat menyebabkan adiposit melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 yang mendorong proliferasi sel Th17. Sel Th17 ini akan mengaktifkan makrofag, memicu kaskade sinyal inflamasi. Sitokin IL-17, yang diproduksi oleh sel Th17 secara khusus menargetkan adiposit dan berkontribusi pada sinyal pro-inflamasi. Selain itu, IL-21 dari sel Th17 dapat menghambat diferensiasi dan fungsi sel Treg. Pengurangan sel Treg dalam jaringan adiposa visceral berbanding terbalik dengan indeks massa tubuh dan kadar leptin plasma.^{16,17} Peningkatan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa putih menyebabkan kerusakan hepatosit dan merangsang produksi sitokin pro-inflamasi. IL-17 meningkatkan produksi sitokin dalam hepatosit dan makrofag yang dapat menyebabkan steatosis dan fibrosis. Selain itu, makrofag M1 dapat menekan fungsi sel Treg melalui apoptosis yang diinduksi ROS, sementara sel Treg memberikan efek anti-inflamasi melalui sekresi TGF- β dan IL-10.^{16,17}

2. Disbiosis usus

Terdapat pula teori mengenai disbiosis usus pada PCOS dimana peradangan kronis tingkat rendah yang terjadi pada pasien PCOS akan menyebabkan terganggunya mikroba usus. Pola makan yang tinggi lemak dan gula, serta rendah serat, dapat memicu pertumbuhan bakteri patogen seperti *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Proteobacterium*, dan *Escherichia coli* serta menekan pertumbuhan bakteri baik pada flora normal di usus seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Dinding sel bakteri patogen tersebut mengandung lipopolisakarida (LPS) yang dapat menyebabkan peradangan sehingga permeabilitas usus akan meningkat. LPS pada dinding sel bakteri dapat masuk ke dalam sirkulasi dan memicu respon peradangan dan merangsang aktivasi makrofag M2 yang bersifat antiinflamasi menjadi M1 yang bersifat proinflamasi serta menghasilkan IL-16 yang berfungsi untuk mendiferensiasikan sel T naif menjadi sel Th17.¹⁸

3. Faktor genetik dan epigenetik

Peningkatan Th17 juga dipengaruhi oleh hipometilasi pada promotor gen seperti RORC (yang mengkode ROR γ t, faktor transkripsi kunci untuk Th17) dan IL-17A memainkan peran penting dalam diferensiasi Th17.¹⁹ Hipometilasi ini meningkatkan aksesibilitas DNA, memfasilitasi transkripsi gen-gen ini dan akhirnya mengarah pada peningkatan ekspresi Th17. Sebaliknya, hipermetilasi gen terkait Treg mengurangi ekspresi Treg. Selain itu, penurunan regulasi miRNA tertentu, seperti miR-146a dan miR-155, menyebabkan deregulasi ekspresi gen yang mendukung diferensiasi Th17, sementara peningkatan regulasi miRNA seperti miR-10a, yang menghambat Treg, semakin mendukung pergeseran ini.²⁰

Akhirnya dapat disimpulkan bahwa PCOS sangat erat kaitannya dengan resistensi insulin dan

inflamasi kronik tingkat rendah.²¹ Ketiga hal tersebut akan saling memperburuk kondisi masing-masing sehingga dengan memutus mata rantai siklus ini akan memperbaiki prognosis pasien dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Oleh karena ketiga hal tersebut berkaitan dengan sel T, maka pengaturan sel T terutama keseimbangan Th17/Treg diharapkan dapat menjadi terobosan terapi. Pengaturan kadar sel Th17 dan Treg dapat dilakukan dengan memodifikasi diferensiasinya dari sel T naif. Dengan menurunkan kadar sel Th17 yang bersifat proinflamasi dan sel Treg yang bersifat antiinflamasi diharapkan dapat menurunkan inflamasi kronik yang terjadi dan berpotensi untuk mengobati PCOS dan resistensi insulin.²²

KESIMPULAN

Peningkatan jumlah sel Th17 dan penurunan jumlah sel Treg pada pasien PCOS dengan resistensi insulin dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki resistensi insulin. Ketidakseimbangan Th17/Treg pada pasien PCOS dengan resistensi insulin sangat penting karena disregulasi imun memegang peranan penting dalam patogenesis PCOS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Luan YY, Zhang L, Peng YQ, Li YY, Liu RX YC. Immune regulation in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2022;531(1):265–72. doi: 10.1016/j.cca.2022.04.234
2. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X HB. . Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):1–17. doi: 10.1186/s13048-022-01091-0
3. Sari DA, Kurniawati EY AM. Skrining dan determinan kejadian sindrom ovarium polikistik (SOPK) pada remaja. *JIK*. 2023;9(2):102–6. doi:10.48092/jik.v9i2.211
4. Lei R, Chen S LW. Advances in the study of the correlation between insulin resistance and infertility. *Front Endocrinol*. 2024;15(1):1–11. DOI: 10.3389/fendo.2024.1288326
5. Hajam YA, Rather HA, Neelam, Kumar R, Basheer M RM. A review on critical appraisal and pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinol Metab Sci*. 2024;14(1):1–23. doi:10.1016/j.endmts.2024. 100162
6. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):1–13 doi:10.1002/rmb2.12487
7. Witchel SF, Oberfield SE PA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc*. 2019; 3(8): 1545–73. doi: 10.1210/js.2019-00078
8. Ding H, Zhang J, Zhang F, Zhang S, Chen X LW. Resistance to the insulin and elevated level of androgen: a major cause of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*. 2021;21:1–14. doi:10.3389/fendo. 2021.7417 64
9. Nasri F, Doroudchi M, Jahromi BN G-FB. T helper cells profile and CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in polycystic ovary syndrome. *Iran J Immunol*. 2018;15(3):175–85. doi: 10.22034/IJI.2018.39387
10. Zhang S, Gang X, Yang S, Cui M, Sun L LZ. The alterations in and the role of the Th17/Treg balance in metabolic diseases. *Front Immunol*. 2021;12(1):1–14 doi:10.3389/fimmu.2021.678355.
11. Purwar A NS. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Cureus*. 2022;14(10):1–5. doi: 10.7759/cureus.30351
12. Tao L, Liu H GY. Role and mechanism of the Th17/Treg cell balance in the development and progression of insulin resistance. *Mol Cell Biochem*. 2019;459:183–8. doi: 10.1007/ s11010-019-03561-4
13. Harbour SN, DiToro DF, Witte SJ, Zindl CL, Gao M ST. Th17 cells require ongoing classic IL-6 receptor signaling to retain transcriptional and functional identity. *Sci Immunol*. 2020;5(49):1–34. doi: 10.1126/ sciimmunol.aaw2262
14. Li H, Wang Y WJ. Th17/Treg cells regulated by interleukin 6 in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(7):3493–501. doi:10.1007/s00405-021-07163-z
15. M R-S. The serum IL-6 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in patients with type 1 diabetes. *Mediat Inflamm*. 2013;1–7. doi: 10.1155/2013/205284
16. Peng Z, Sun Y, Lv X, Zhang H, Liu C DS. Interleukin-6 levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0148531
17. Borthakur A, Prabhu YD GA. Role of IL-6 signalling in polycystic ovarian syndrome associated inflammation. *J Reprod Immunol*. 2020;141:1–8. doi: 10.1016/j.jri.2020.103155
18. Mazloomi S, Barartabar Z PS. The association between increment of interleukin-1 and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome and body mass index. 2023;24(1):26–34. doi:10.18502/jri.v24i1. 11 906
19. Zhuang Z, Pan X, Zhao K, Gao W, Liu J DT. The effect of interleukin-6 (IL-6), interleukin-11 (IL-11), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and AKT signaling on adipocyte proliferation in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Med Sci Monit*. 2019;25:7218–27. doi: 10.12659/MSM. 916 385
20. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V MF. Polycystic ovary syndrome: etiology, current

- management, and future therapeutics. J Clin Med. 2023;12(4):1454. doi: 10.3390/jcm12041454
21. Capone A VE. Transcriptional regulators of T helper 17 cell differentiation in health and autoimmune diseases. Front Immunol. 2020;11:348. doi: 10.3389/fimmu.2020.00348
22. Tang F, Zhou Z, Huang K, Deng W, Lin J CR. MicroRNAs in the regulation of Th17/Treg homeostasis and their potential role in uveitis. Front Genet. 2022;12(1):1–12. doi:10.3389/fgene.2022.84898