



## Faktor-Faktor yang Dapat Memengaruhi Keseimbangan Th17/Treg: *Review Article*

**Flora Ramona Sigit Prakoeswa<sup>1✉</sup>, Saiful Hidayat<sup>2</sup>, Yohanes Aditya Adhi Satria<sup>2</sup>, Ghina Shabrina Awanis<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

### Info Artikel

*Sejarah Artikel:*

Diterima 25 September 2021

Disetujui Januari 2022

Dipublikasikan Januari 2022

*Keywords:*

*autoimmune, Th17/Treg balance, therapy*

*DOI:*

<https://doi.org/10.15294/higeia.v6i1.50196>

### Abstrak

Sistem imun manusia terdiri dari sistem imun alami dan adaptif. Sistem imun alami berperan sebagai pertahanan pertama tubuh terhadap pathogen, sedangkan sistem imun adaptif berperan dalam menjalankan respon imun spesifik. Di antara berbagai efektor sistem imun adaptif, Th17 yang bertugas melawan pathogen dapat menimbulkan terjadinya autoimun dan inflamasi ketika jumlahnya berlebihan. Sebaliknya, Treg yang bertugas menjaga homeostasis imun dapat menyebabkan terjadinya autoimun ketika jumlahnya menurun. Ketidakseimbangan antara Th17 dan Treg berperan penting dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun, seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE), *rheumatoid arthritis* (RA), *inflammatory bowel disease* (IBD), *multiple sclerosis* (MS), dan psoriasis. Artikel ini dibuat untuk mengevaluasi faktor-faktor yang dapat memengaruhi keseimbangan Th17 dan Treg sehingga dapat digunakan sebagai pendekatan terapeutik tambahan dalam merawat pasien-pasien autoimun. Beberapa hal yang dapat dilakukan untuk mengembalikan keseimbangan Th17 dan Treg di antaranya adalah pemberian suplemen vitamin D, paparan terhadap sinar matahari, paparan terhadap mikrobiota, dan pengaturan diet.

### Abstract

*The human immune system consists of the innate and adaptive immune systems. The innate immune system acts as the body's first defense against pathogens, while the adaptive immune system plays a role in carrying out specific immune responses. Among the various effects of the adaptive immune system, Th17 which is in charge of fighting pathogens can induce inflammation and autoimmune when there is an excessive amount of them. On the other hand, Tregs that maintain immune homeostasis can lead to autoimmunity when their amount is low. The imbalance between Th17 and Tregs plays an important role in the pathogenesis of various autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), inflammatory bowel disease (IBD), multiple sclerosis (MS), and psoriasis. This article is aimed to evaluate factors that can affect Th17 and Treg balance so that they can be used as an adjuvant treatment for autoimmune patients. Some things that can be done to restore the balance of Th17 and Tregs include supplementation of vitamin D, exposure to sunlight, exposure to microbiota, and dietary regulation.*

© 2022 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:  
Gedung FK UMS  
Kartasura, Sukoharjo, Jawa Tengah, 57169  
E-mail: [frsp291@ums.ac.id](mailto:frsp291@ums.ac.id)

## PENDAHULUAN

Sistem imun manusia terdiri dari sistem imun alami dan sistem imun adaptif. Sistem imun alami merupakan pertahanan pertama tubuh terhadap berbagai pathogen yang masuk ke dalam tubuh dan bersifat non spesifik. Perlindungan yang diberikan sistem imun alami berupa penghalang anatomi (kulit dan membran mukosa), penghalang fisiologis (suhu dan pH asam), serta perlindungan oleh sel-sel sistem imun seperti sel fagosit (neutrofil dan makrofag), sel dendritik, eosinofil, basofil, sel *mast*, dan sel *natural killer* (Marshall, 2018). Sistem imun alami juga memiliki fungsi penting lain berupa rekrutmen sel-sel imun ke tempat infeksi melalui produksi sitokin seperti *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), dan *tumour necrosis factor* (TNF). Kemampuan sistem imun alami dalam mendeteksi dan berespon cepat terhadap pathogen diperantarai oleh *pattern recognition receptors* (PRRs) yang dapat mengenali struktur umum pathogen yang disebut *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). *Double-stranded ribonucleic acid* (RNA) dan *lipopolysaccharides* (LPS) yang diproduksi selama infeksi virus adalah beberapa contoh PAMPs. Sedangkan, *Toll-like receptors* (TLRs) adalah salah satu contoh PRRs yang berperan penting dalam mengenali pathogen dan menginisiasi respon imun (Kubelkova, 2019). Stimulasi TLRs juga memicu maturasi sel dendritik sehingga dapat mempresentasikan antigen ke sel-sel imun adaptif.

Sistem imun adaptif berperan penting terutama ketika sistem imun alami gagal dalam menjalankan tugasnya dan dapat secara spesifik menargetkan pathogen yang menyebabkan terjadinya infeksi. Fungsi utama sistem imun adaptif adalah mengenali adanya antigen “*non-self*”, memproduksi efektor imun yang spesifik terhadap pathogen dan mengeliminasinya, serta membentuk memori imunologis yang dapat bereaksi secara cepat apabila terjadi infeksi berulang oleh pathogen yang sama (Bonilla and Oettgen, 2010). Sistem imun adaptif diperantarai oleh sel T spesifik antigen dan sel B yang berdiferensiasi menjadi sel plasma untuk meng-

hasilkan antibody. Sel T naïve teraktivasi setelah adanya ikatan antara *T cell receptor* (TCR) dengan *major histocompatibility complex* (MHC) serta reseptor kostimulatorik (CD28) dengan molekul kostimulatorik (B7.1 atau B7.2) yang diekspresikan oleh *antigen presenting cells* (APCs). Sel T yang telah teraktivasi dapat berdiferensiasi menjadi beberapa sub tipe sel efektor tergantung lingkungan eksternalnya saat sedang mengalami aktivasi yang memiliki fungsi yang berbeda-beda seperti T helper tipe 1 (Th1), Th2, Th17, T regulatorik (Treg), dan T helper folikular (Tfh) (Lee, 2018). Keseimbangan antara Th17 dan Treg berperan penting dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE), *rheumatoid arthritis* (RA), *inflammatory bowel disease* (IBD), *multiple sclerosis* (MS), dan psoriasis (Lee, 2018; Yan, 2020). Artikel ini dibuat untuk lebih memahami peranan ketidakseimbangan Th17 dan Treg dalam patogenesis penyakit autoimun dan apa saja yang dapat dilakukan untuk memperbaiki keseimbangan di antara keduanya.

## METODE

Variabel terikat yang dibahas dalam studi ini adalah keseimbangan respons imun Th17/Treg, dengan variabel bebas berupa faktor-faktor yang mempengaruhi. Penelusuran artikel dilakukan pada database elektronik PubMed®, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran artikel adalah “*Th17/ Treg*”, “*factor*”, “*regulation*”, “*polarity*”, dan “*balance*”. Artikel yang digunakan adalah artikel dalam bahasa Inggris. Jenis data yang diperoleh berupa data sekunder yang bersifat kualitatif maupun kuantitatif dengan bersumber dari berbagai referensi atau literatur yang relevan dengan topik permasalahan yang dibahas. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel ditulis dalam Bahasa Inggris dan relevan dengan topik yang dibahas.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada awalnya sel T helper diklasifikasikan menjadi dua subset yaitu Th1 dan Th2.

Ketidakeimbangan antara Th1 dan Th2 dianggap sebagai penyebab terjadinya disfungsi sistem imun dan penyakit autoimun (Kidd, 2003). Hipotesis ini mengalami tantangan semenjak ditemukannya Th17 pada tahun 2005 yang mensekresikan interleukin-17 (IL-17) dan berfungsi melindungi host dari pathogen, namun ketika jumlahnya berlebih dapat memicu timbulnya penyakit autoimun dan inflamasi (Harrington, 2005). Faktor transkripsi utama Th17 adalah *retinoic acid-related orphan receptors- $\gamma$ t* (ROR $\gamma$ t) yang dapat mengatur ekspresi gen spesifik Th17 seperti CD161, CCR6, Il17f, Il23r, dan IL17a (Sun, 2017). Selain berperan dalam melawan organisme ekstraseluler, sel Th17 juga terlibat dalam penolakan *allograft* yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan ekspresi IL-17 dan IL-23 di lokasi penolakan *allograft* pada model tikus transplantasi paru (Yoshida, 2006).

Sel Treg adalah salah satu subset sel T helper yang berfungsi mempertahankan homeostasis imun, menekan respon sistem imun, dan mencegah terjadinya penyakit autoimun (Sakaguchi, 2004; Lee, 2018). Treg dapat diklasifikasikan menjadi nTreg (*natural Treg*) yang berasal dari thymus dan iTreg (*induced Treg*) yang berasal dari perifer (Sakaguchi, 2004). Penanda permukaan Treg adalah CD4+ dan CD25+, sedangkan faktor transkripsi utamanya adalah *Forkhead box P3+* (Foxp3+) (Gaur, 2012). Foxp3+ dapat memberi aktivitas penekan pada Treg dan meningkatkan regulasi gen spesifik Treg lainnya seperti IL-10, CTLA4, dan CD25. Jumlah sel Treg yang sedikit dapat menyebabkan terjadinya penyakit autoimun (Sun, 2017). Meskipun memiliki fungsi yang berlawanan, sel Th17 dan Treg sama-sama memerlukan TGF- $\beta$ 1 untuk mengalami diferensiasi. Kesamaan ini menunjukkan bahwa diferensiasi kedua subset ini saling terkait (Lee, 2018).

Kecenderungan sel T *naïve* untuk mengalami polarisasi menjadi fenotipe Th17 atau Treg sangat bergantung pada lingkungan mikro di sekitarnya (Sun, 2017). Diferensiasi dan perkembangan sel T *naïve* menjadi sel Th17 dipengaruhi oleh sitokin IL-6. IL-6 menurunkan

ekspresi Foxp3+ sehingga terjadi peningkatan ekspresi IL-17A yang kuat. Foxp3+ dapat menghambat perkembangan Th17 dengan cara berikatan secara langsung dengan ROR $\gamma$ t. Tanpa adanya IL-6, jalur sinyal TGF- $\beta$  memperkuat inhibisi ini dan mendukung pembentukan Treg, sehingga induksi Foxp3+ adalah mekanisme yang mendasari supresi Th17 dan polarisasi ke arah Treg (Ichiyama, 2008). Ekspresi IL-23R juga mengalami peningkatan selama diferensiasi Th17, dan IL-23R yang teraktivasi dapat menginduksi diferensiasi Th17. Aktivasi IL-23R juga penting untuk proliferasi dan mempertahankan fenotipe sel Th17 setelah berdiferensiasi (Sun, 2017). Meskipun peran IL-6 penting dalam polarisasi sel T *naïve* menjadi sel Th17, diferensiasi ini juga dapat terjadi tanpa IL-6 jika terdapat IL-21 dalam jumlah yang cukup. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian TGF- $\beta$  dan IL-21 pada sel T CD4+ *naïve* manusia dapat meningkatkan ekspresi IL-23 dan ROR $\gamma$ t serta menghambat ekspresi Foxp3+ (Kyburz, 2011). Sehingga dengan adanya TGF- $\beta$ 1 pada lingkungan mikro, baik IL-6 maupun IL-21 dapat memicu terjadinya diferensiasi sel T menjadi Th17. Sebaliknya, tanpa adanya IL-6 dan IL-21 pada lingkungan mikro yang memiliki TGF- $\beta$ 1, sel T akan berdiferensiasi menjadi Treg (Nurieva, 2007).

### **Hal-Hal yang Dapat Memengaruhi Keseimbangan Th17/Treg**

#### **Suplementasi Vitamin D**

Berdasarkan *systematic review* yang dilakukan Fisher (2019) suplementasi vitamin D mungkin dapat meningkatkan rasio Treg/CD3 dan meningkatkan fungsi Treg pada individu yang sehat maupun pada pasien dengan gangguan autoimun. Vitamin D merupakan prohormon yang memiliki dua bentuk yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) yang ditemukan pada sebagian besar tanaman dan vitamin D3 (*cholecalciferol*) yang ditemukan pada makanan yang berasal dari hewan. Vitamin D3 disintesis di epidermis manusia melalui konversi 7-*dehydrocholesterol* (provitamin D3) menjadi previtamin D3 yang kemudian diikuti oleh isomerisasi *thermal* untuk menghasilkan vitamin D3 (Wacker, 2013). Vitamin D2 dan D3

dihidroksilasi di liver oleh CYP2R1 untuk membentuk 25(OH) vitamin D [25(OH)D], dan kemudian dihidroksilasi lebih lanjut oleh enzim *renal 1-alpha-hydroxylase* untuk menghasilkan hormon 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] yang aktif secara biologis. Konsentrasi metabolit 25(OH)D plasma dianggap sebagai indikator terbaik bioavailabilitas vitamin D dan status vitamin D individu. Saat ini, definisi defisiensi vitamin D adalah ketika kadarnya <50 nM 25(OH)D (Fisher, 2019).

Pada awalnya perhatian terhadap vitamin D3 terbatas pada perannya dalam metabolisme tulang di mana 1,25(OH)<sub>2</sub>D dapat menstimulasi osteoblast, meningkatkan absorpsi ion kalsium dari tubulus renal dan usus, dan menstimulasi pembentukan tulang baru (Fleet, 2017). Akan tetapi, kehadiran vitamin D receptor (VDR) pada sel T yang teraktivasi menunjukkan bahwa vitamin D mungkin memiliki peran dalam fungsi sistem imun. (Fisher, 2019). Vitamin D3 mungkin menginduksi sel dendritik tolerogenik yang kemudian dapat merangsang sel T CD4+ yang memproduksi IL-10 dan Treg spesifik antigen (Unger, 2009). Kadar 1,25(OH)<sub>2</sub>D yang tinggi dapat menginduksi faktor transkripsi Foxp3+ spesifik yang terlibat dalam perkembangan dan fungsi Treg, sehingga meningkatkan jumlah dan/atau fungsi sel Treg yang memiliki sejumlah fungsi anti inflamatorik. Kadar 1,25(OH)<sub>2</sub>D yang tinggi juga dihubungkan dengan polarisasi limfoid anti inflamatorik termasuk proporsi Treg yang tinggi. Treg yang distimulasi oleh vitamin D3 juga memainkan peran penting dalam mengendalikan respon sel T allo- dan autoimun dengan cara melepaskan atau mengekspresikan sitokin inhibitorik seperti IL-10 dan TGF-β, melalui pelepasan *granzymes* dan *perforins*, atau melalui ekspresi koreseptor inhibitorik seperti CTLA-4 untuk mencegah presentasi antigen dan inisiasi respon pro inflamatorik (Jeffery, 2009; Unger, 2009).

Uji klinis pada manusia menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang lebih tinggi berhubungan dengan rasio sel Treg/T total yang lebih tinggi dan fenotipe yang lebih immunosupresif (Bock, 2011; Prietl, 2014). Pada

*randomized controlled trial* (RCT) yang dilakukan oleh Bock (2011) didapatkan bahwa kelompok yang memperoleh vitamin D3 oral (140.000 IU per bulan) selama 3 bulan mengalami peningkatan persentase Treg di darah tepi dibandingkan kelompok placebo. Hasil ini sesuai dengan RCT lain yang dilakukan oleh Prietl (2014), di mana kelompok yang memperoleh suplementasi *cholecalciferol* dosis tinggi (Pemberian vitamin D3 140.000 IU per oral selama tiga bulan) mengalami peningkatan kadar 25(OH)D dan persentase Treg dibandingkan kelompok placebo. Namun, pemberian suplementasi vitamin D tidak memberi perubahan yang bermakna pada kapasitas supresi Treg dan sel-sel imunokompeten yang lain (Prietl, 2014).

Selain berefek pada Treg, bentuk aktif vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D3 [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], juga memiliki efek represif pada ekspresi IL-17A sel T. Sel T yang memproduksi IL-17A adalah subset garis keturunan sel T CD4+ yang disebut Th17. IL-17 terlibat dalam patogenesis inflamasi autoimun dan berimplikasi terhadap sejumlah penyakit autoimun termasuk *systemic lupus erythematosus*, *rheumatoid arthritis*, dan *multiple sclerosis* (Garrett-sinha, 2008). Dalam penelitian *in vivo* yang dilakukan oleh Joshi *et al* (2011) pada model tikus *multiple sclerosis* yang memperoleh terapi 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mengalami supresi IL-17. Mekanisme yang mendasarinya dalam penelitian tersebut diduga akibat penekanan transkripsi yang dimediasi oleh vitamin D receptor (VDR). Pemeriksaan transkripsi, *gel shifting*, dan *chromatin immunoprecipitation* (ChIP) mengindikasikan bahwa efek negatif 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> terhadap IL-17A melibatkan pemblokiran *nuclear factor for activated T cells* (NFAT), rekrutmen *histone deacetylase* (HDAC), sekuestrasi *Runt-related transcription factor 1* (Runx1) oleh 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/VDR, dan efek langsung 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dalam menginduksi Foxp3+ (Joshi, 2011).

Paparan Sinar Matahari

Sinar matahari yang terdiri dari radiasi *ultraviolet*, *infrared*, dan cahaya tampak memiliki dampak yang besar terhadap tubuh manusia

(González Maglio, 2016). Radiasi sinar *ultraviolet* dapat memicu terjadinya immunosupresi dan kanker kulit. Hal ini terjadi karena sinar *ultraviolet* diserap secara langsung oleh basa *pyrimidine* DNA dan asam *cis-urocanic* sel yang terpapar dan kemudian mengakibatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang bersifat merusak DNA (Halliday, 2005). Studi awal terkait efek immunosupresi akibat sinar *ultraviolet* mengindikasikan bahwa efek tersebut muncul setelah penyinaran kronik (Fisher, 1978), namun studi terbaru membuktikan bahwa penyinaran tunggal dengan dosis tinggi juga dapat memberi efek serupa (González Maglio, 2016). Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa immunosupresi pada manusia juga dapat terjadi pada dosis di bawah MED (*Minimal Erythema Dose*) (Rana, 2011).

Efek immunosupresi akibat sinar *ultraviolet* memiliki dampak positif dan negatif. Dampak negatifnya adalah sehubungan dengan immunosurveilans yang rusak, sehingga memungkinkan terjadinya perkembangan tumor, sedangkan efek positifnya adalah terkait dengan pengendalian penyakit autoimun karena pembentukan sel T-reg spesifik (González Maglio, 2016). Implikasi dari efek positif ini adalah dimungkinkannya fototerapi untuk penyakit autoimun. Furuhashi (2013) melaporkan bahwa foto(kemo)terapi pada pasien psoriasis dapat mengembalikan jumlah Treg dan mengurangi jumlah Th17 di sirkulasi.

Paparan radiasi *ultraviolet* juga penting dalam sintesis vitamin D, yaitu untuk *photoconversion* *7-dehydrocholesterol* menjadi *cholecalciferol* di epidermis (Wacker, 2013). Sintesis vitamin D3 dan dampaknya terhadap sistem imun telah banyak dilaporkan, namun studi terbaru menunjukkan bahwa nampaknya kenaikan vitamin D biologis setelah paparan *ultraviolet* tidak cukup untuk menjadi pembedaan supresi respon imun spesifik (Unger, 2009). Selain itu, banyak bukti yang menunjukkan bahwa efek sinar matahari dengan dosis sangat rendah juga memiliki manfaat dan tidak hanya karena sintesis vitamin D. Oleh karena itu, mungkin paparan sinar matahari memiliki efek lain selain *ultraviolet* dan

sintesis vitamin D yang bermanfaat dalam memodulasi sistem imun (González Maglio, 2016).

#### Paparan Mikrobioma

Mamalia hidup berdampingan dengan ekosistem mikroba yang terdiri dari berbagai jenis bakteri, virus, dan jamur yang jumlahnya sangat banyak. Kontak langsung antara flora normal dan permukaan mukosa menghasilkan interaksi kompleks dan berkelanjutan yang memiliki fungsi yang penting. Saluran pencernaan memiliki luas permukaan yang sangat besar dan berkontak dengan banyak antigen bawaan makanan dan mikroba. Usus dihuni oleh sejumlah besar mikroorganisme komensal, yang secara kolektif dikenal sebagai mikrobiota. Karena sebagian besar antigen yang berasal dari makanan dan dari mikrobiota komensal tidak berbahaya, respons imun terhadap antigen tersebut harus ditekan. Dengan demikian, usus adalah tempat di mana toleransi imun sangat penting untuk pemeliharaan homeostasis imun (Lee, 2018). Mikrobiota residen memiliki efek terhadap sel Treg dan Th17 yang berperan penting dalam menentukan keseimbangan imun, integritas sawar mukosa, dan fungsi protektif host mukosa (Pandiyana, 2019). Studi sebelumnya menemukan bahwa bahwa mikrobiota usus merangsang diferensiasi dan perkembangan sel Th17 dan Treg. Memahami hubungan antara mikrobiota dan keseimbangan sel Th17 dan Treg akan bermanfaat bagi terapi berbagai penyakit yang disebabkan oleh ketidakseimbangan kedua subset sel ini (Cheng, 2019).

Mikrobioma *tractus gastrointestinal* yang sehat terutama terdiri dari *phyla Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, dan *Verrucomicrobia*. Sejumlah faktor termasuk asupan makanan dan obat dapat mengubah komposisi mikrobioma di usus (Pandiyana, 2019). Perubahan mikrobioma mengurangi jumlah *germinal center* pada reseptor IL-21 tikus yang defisiensi IL-21R, berakibat terjadinya penurunan sel B IgA+, ekspresi *cytidine deaminase* yang diinduksi aktivasi pada *Peyer's patches*, serta plasmablast dan sel plasma IgA+ di usus kecil (Cho, 2019). Peristiwa ini

menyebabkan beban bakteri yang lebih tinggi dan diikuti oleh ekspansi sel Treg dan Th17 (Cho, 2019). Selain itu, penurunan flora normal akibat penggunaan antibiotik dapat menurunkan frekuensi sel Foxp3+Treg IL-17A<sup>-</sup> dan Treg17, serta sel Th17 konvensional yang tidak mengekspresikan Foxp3+ secara signifikan (Pandiyan, 2019). Dalam konteks infeksi HIV, kerusakan pada *tractus gastrointestinal* dan translokasi mikrobioma usus (spesies *Proteobacteria*) berhubungan dengan penurunan sel Th17 dan Treg di mukosa usus/rectum (Kanwar, 2010).

Pada RCT yang dilakukan oleh Prakoeswa *et al* (2020) dilaporkan bahwa pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* IS-10506 dengan dosis 2 x 1120 g (10<sup>10</sup> CFU)/hari selama 8 minggu pada pasien dermatitis atopi dewasa dapat menurunkan *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD). Hal ini terjadi akibat efek imunomodulatorik *L. plantarum* IS-10506 yaitu terjadi penurunan sitokin Th2 dan peningkatan sitokin Th1, peningkatan kadar Foxp3+, dan penurunan IL-17 (Prakoeswa, 2020). Hasil ini sesuai dengan penelitian serupa yang dilakukan pada pasien anak dengan dermatitis atopi, di mana pemberian *L. plantarum* IS-10506 dengan dosis 10<sup>10</sup> CFU/hari dua kali sehari selama 12 minggu dapat menurunkan skor SCORAD dan kadar IL-4, IFN- $\gamma$ , dan IL-17, serta meningkatkan rasio Foxp3+ terhadap IL-10 (Prakoeswa, 2017).

Sesuai dengan diskusi di atas, tampak jelas bahwa mikrobioma memengaruhi imunitas mukosa. Namun beberapa pendekatan mutakhir seperti pemberian pre- dan probiotik, serta transplantasi mikrobioma fekal hingga saat ini masih menemui hambatan. Mikrobioma yang sudah ada, baik pada individu yang sehat maupun yang mengalami *dysbiosis*, umumnya stabil. Sehingga efek pemberian bakteri eksogen tergantung dari mikrobioma yang sudah ada sebelumnya dan hasilnya pun tidak konsisten (Pandiyan, 2019).

Pengaturan diet

Beberapa penelitian menggarisbawahi keterlibatan mikrobioma usus dan nutrisi dalam regulasi Th17/Treg. Suplementasi vitamin A

dan perbaikan *dysbiosis* usus ditemukan dapat meregulasi Th17/Treg, yang terutama berguna pada penyakit autoimun dan kondisi inflamasi (Ding, 2019).

Vitamin A adalah vitamin yang larut dalam lemak dan dimetabolisme menjadi bentuk asam retinoat yang aktif secara biologis melalui serangkaian langkah metabolisme, termasuk oksidasi dehidrogenase retinal (Mora, 2008). Vitamin A hadir dalam konsentrasi tinggi di usus dan merupakan inti homeostasis sel pTreg di usus. Perkembangan sel ROR $\gamma$ t+ pTreg mungkin bergantung pada vitamin A. Tikus yang diberi diet defisiensi vitamin A atau diobati dengan inhibitor reseptor asam retinoat menunjukkan penurunan populasi sel Treg ROR $\gamma$ t+ (Ohnmacht, 2015). Oleh karena itu, vitamin A tampaknya secara khusus mendorong produksi sel Treg ROR $\gamma$ t+ di usus. Selain itu, vitamin A juga memiliki peran penting dalam memodulasi keseimbangan Th17/Treg pada pasien SLE yang ditunjukkan oleh penurunan signifikan kadar vitamin A pada pasien SLE yang berkorelasi negatif dengan populasi Th17, dan pengobatan dengan asam retinoat dapat menurunkan Th17 dan meningkatkan persentase Treg dalam kultur sel T CD4+ (Handono, 2016).

Nutrisi penting lainnya seperti asam folat, niasin dan asam amino rantai cabang juga dapat secara positif mengatur respons sel T-reg di usus (Ding, 2019).

Shan (2020) melaporkan bahwa kebiasaan diet dan faktor nutrisi dapat memodulasi keseimbangan Th17/Treg dengan memengaruhi metabolisme sel T. Di antaranya adalah diet rendah kolesterol dapat meningkatkan keseimbangan Th17/Treg dengan mengaktifkan *Liver X Receptors* (LXRs) yang dapat memodulasi metabolisme kolesterol. Selain itu, asupan glukosa yang tinggi ditemukan menginduksi sel Th17 melalui peningkatan regulasi ROS mitokondria dalam sel T. Asam lemak rantai panjang meningkatkan diferensiasi sel Th17, sedangkan asam lemak rantai pendek yang berasal dari diet kaya serat meningkatkan sel Treg dan mengurangi produksi IL-17 (Shan, 2020).

## PENUTUP

Keseimbangan Th17/Treg memainkan peran penting dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun, sehingga intervensi yang dapat memengaruhi keseimbangan ini memiliki potensi terapeutik pada berbagai penyakit autoimun. Beberapa intervensi yang dapat diberikan di antaranya adalah suplementasi vitamin D, paparan sinar matahari, paparan mikrobioma, dan pengaturan diet. Untuk mengkonfirmasi temuan dalam tinjauan ini, dibutuhkan studi populasi berskala besar dengan desain penelitian cohort prospektif untuk mengevaluasi faktor-faktor yang mempengaruhi respons imun Th17/Treg, dengan memperhatikan dosis dan intensitas untuk faktor terkait seperti vitamin dan sinar matahari.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bock, G. *et al.* (2011). The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and  $\beta$  cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(8): pp. 942–945.
- Bonilla, F. A. and Oettgen, H. C. (2010). Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Ltd, 125(2 SUPPL. 2): pp. S33–S40.
- Cheng, H. *et al.* (2019). The th17/treg cell balance: A gut microbiota-modulated story. *Microorganisms*, 7(12): p. 583
- Cho, H. *et al.* (2019). Defective IgA response to atypical intestinal commensals in IL-21 receptor deficiency reshapes immune cell homeostasis and mucosal immunity. *Mucosal Immunology*, 12(1): pp. 85–96.
- Ding, K., Hua, F. and Ding, W. (2019). Gut microbiome and osteoporosis. *Aging and Disease*, 11(2): pp. 438–447.
- Fisher, M. S. and Kripke, M. L. (1978). Further studies on the tumor-specific suppressor cells induced by ultraviolet radiation. *Journal of immunology*, 121(3): pp. 1139–1144.
- Fisher, S. A. *et al.* (2019). The role of Vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS ONE*, 14(9): pp. 1–18.
- Fleet, J. C. (2017). The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis,” *Molecular and Cellular Endocrinology*, 453: pp. 36–45.
- Furuhashi, T. *et al.* (2013). Photo(chemo)therapy Reduces Circulating Th17 Cells and Restores Circulating Regulatory T Cells in Psoriasis, *PLoS ONE*, 8(1): pp. 1–9.
- Garrett-sinha, L. A., John, S. and Gaffen, S. L. (2008). IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, (20): pp. 519–525.
- Gaur, P. *et al.* (2012). Skewed immunological balance between Th17 (CD4+IL17A +) and Treg (CD4+CD25+FOXP3+) cells in human oral squamous cell carcinoma. *Cellular Oncology*, 35(5): pp. 335–343.
- González Maglio, D. H., Paz, M. L. and Leoni, J. (2016). Sunlight Effects on Immune System: Is There Something Else in addition to UV-Induced Immunosuppression?. *BioMed Research International*, 2016:1934518
- Halliday, G. M. (2005). Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 571(1-2 SPEC. ISS.): pp. 107–120.
- Handono, K. *et al.* (2016). Vitamin A improve Th17 and Treg regulation in systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 35(3): pp. 631–638.
- Harrington, L. E. *et al.* (2005). Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature Immunology*, 6(11): pp. 1123–1132
- Ichiyama, K. *et al.* (2008). Foxp3 inhibits ROR $\gamma$ t-mediated IL-17A mRNA transcription through direct interaction with ROR $\gamma$ t,” *Journal of Biological Chemistry*, 283(25): pp. 17003–17008.
- Jeffery, L. E. *et al.* (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*, 183(9): pp. 5458–5467.
- Joshi, S. *et al.* (2011). 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 Ameliorates Th17 Autoimmunity via

- Transcriptional Modulation of Interleukin-17A. *Molecular and Cellular Biology*, 31(17): pp. 3653–3669.
- Kanwar, B., Favre, D. and McCune, J. M. (2010). Th17 and regulatory T cells: Implications for AIDS pathogenesis. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(2): pp. 151–157.
- Kidd, P. (2003). Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*. United States, 8(3): pp. 223–246.
- Kubelkova, K. and Macela, A. (2019). Innate Immune Recognition: An Issue More Complex Than Expected. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9: p. 241.
- Kyburz, D. and Corr, M. (2011). Th17 cells generated in the absence of TGF- $\beta$  induce experimental allergic encephalitis upon adoptive transfer. *Expert review of clinical immunology*. England, 7(3): pp. 283–285.
- Lee, G. R. (2018). The balance of th17 versus treg cells in autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3): pp. 1–14.
- Marshall, J. S. *et al.* (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. BioMed Central, 14(s2): pp. 1–10.
- Mora, J. R., Iwata, M. and Andrian, U. H. Von (2008). Vitamin effects on the immune system. *Nature Review Immunology*, 8(9): pp. 685–698.
- Nurieva, R. *et al.* (2007). Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells,” *Nature*, 448(7152): pp. 480–483.
- Ohnmacht, C. *et al.* (2015). MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> T cells. *Science*, 349(6251): pp. 989–993.
- Pandiyan, P. *et al.* (2019). Microbiome dependent regulation of Tregs and Th17 cells in mucosa. *Frontiers in Immunology*, 10(MAR): pp. 1–17.
- Prakoeswa, C. R. S. *et al.* (2017). Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Beneficial Microbes*, 8(5): pp. 833–840.
- Prakoeswa, C. R. S. *et al.* (2020). Beneficial effect of Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation in adults with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor & Francis, 0(0): pp. 1–8.
- Priehl, B. *et al.* (2014). High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4<sup>+</sup> Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *European Journal of Nutrition*, 53(3): pp. 751–759.
- Rana, S., Rogers, L. J. and Halliday, G. M. (2011). Systemic low-dose UVB inhibits CD8 T cells and skin inflammation by alternative and novel mechanisms. *American Journal of Pathology*, 178(6): pp. 2783–2791.
- Sakaguchi, S. (2004). Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annual review of immunology*, 22: pp. 531–562.
- Shan, J., Jin, H. and Xu, Y. (2020). T Cell Metabolism: A New Perspective on Th17/Treg Cell Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, 11: pp. 1–5.
- Sun, L., Fu, J. and Zhou, Y. (2017). Metabolism controls the balance of Th17/T-regulatory cells. *Frontiers in Immunology*, 8(NOV), pp. 1–12.
- Unger, W. W. J. *et al.* (2009). Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: Differential role for PD-L1. *European Journal of Immunology*, 39(11): pp. 3147–3159.
- Wacker, M. and Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinology*, 5(1): pp. 51–108.
- Yan, J. Bin *et al.* (2020). The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, 2020.
- Yoshida, S. *et al.* (2006). Anti-type V collagen lymphocytes that express IL-17 and IL-23 induce rejection pathology in fresh and well-healed lung transplants. *American Journal of Transplantation*, 6(4), pp. 724–735.