

## Tinjauan Pustaka

# Potensi Penggunaan Antagonis TRPV1(Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1) Krim PAC-14028 Sebagai Terapi Dermatitis Atopik

Tri Rosalia Nur Sholikhah<sup>1</sup>, Yuli Wahyu Rahmawati<sup>2</sup>, Kartika Prahasanti<sup>3</sup>, Nenny Triastuti<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Departemen Dermatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surabaya

<sup>3</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surabaya

<sup>4</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surabaya

email: [trirosalia0798@gmail.com](mailto:trirosalia0798@gmail.com)

### Abstrak

Transient Receptor Potential Vanilloid type 1(TRPV1) adalah saluran kation nonselektif yang diaktifkan oleh berbagai rangsangan penghasil rasa sakit seperti capsaicin, perubahan pH dan panas. Diketahui kemungkinan bahwa TRPV1 berperan penting dalam terjadinya pruritus dan induksi inflamasi pada dermatitis atopik, sehingga Antagonis TRPV1 PAC-14028 dapat menjadi pilihan terapi potensial untuk pasien dermatitis atopik. Tujuan ditulisnya artikel ini untuk mengetahui potensi penggunaan antagonis TRPV1 krim PAC-14028 sebagai terapi pada dermatitis atopik. Artikel ini dibuat dengan meninjau jurnal penelitian dan artikel – artikel ilmiah berdasarkan pencarian menggunakan PubMed, PMC, Google Scholar. Hasil penelitian menunjukkan Antagonis TRPV1 krim PAC-14028 dapat menekan gejala mirip dermatitis atopik dengan mempercepat pemulihan penghalang kulit. Sehingga dapat disimpulkan bahwa Krim PAC-14028 mempunyai potensi sebagai pengobatan pada dermatitis atopik.

**Kata Kunci:** *Dermatitis Atopik, Antagonis TRPV1, PAC-14028*



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

## PENDAHULUAN

Dermatitis atopik merupakan suatu penyakit kulit kronis yang residif dengan gejala gatal dan ruam pada kulit, sering ditemukan pada pasien yang terdapat riwayat atopi.<sup>1</sup> Manifestasi klinis dermatitis atopik ditandai dengan rasa gatal yang hebat pada malam hari sehingga akan mengganggu kualitas tidur, terjadi penebalan dan eksoriasi pada kulit. Gambaran lesi dermatitis atopik berupa plak eritematous sub akut dan kronik, dapat menjadi erosif karena garukan yang terlalu sering.<sup>2</sup> Pemberian terapi topikal pada dermatitis atopik bertujuan untuk mengurangi pruritus, menekan peradangan, dan mengembalikan fungsi sawar kulit. Terapi topikal yang sering digunakan adalah kortikosteroid, namun kortikosteroid memiliki risiko terjadinya absorpsi perkutan dan dalam penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya atrofi kulit.<sup>3</sup>

Dermatitis atopik dapat terjadi pada semua usia, 15-30% terjadi pada anak dan 1-2% terjadi pada dewasa. Menurut *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) prevalensi kejadian dermatitis atopik sebesar 0,3% sampai 20,5% di 56 negara(1). Sedangkan di Indonesia, Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI) mengemukakan bahwa dermatitis atopik merupakan penyakit kulit yang menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit pada anak dengan angka prevalensi sebesar 23,67%.<sup>4</sup> Diagnosa dermatitis atopik berdasarkan kriteria Hanifin Rajka, kriteria William, dan penilaian *Score in Atopic Dermatitis*(SCORAD).<sup>5</sup>

Selain kortikosteroid, terapi topikal lain berupa inhibitor kalsineurin topikal (TCI) merupakan pilihan yang tepat dan aman.<sup>6</sup> Dijelaskan bahwa efek samping inhibitor kalsineurin topikal(TCI) yang sering terjadi yaitu reaksi intoleransi lokal berupa rasa

terbakar, perih, dan timbul kemerahan. Sementara itu, terdapat suatu penelitian yang menyatakan bahwa antagonis TRPV1 dari PAC-14028 menunjukkan manfaat dalam menekan gejala dermatitis atopik dengan mempercepat pemulihan sawar kulit.<sup>3,7</sup> Transient Receptor Potential Vanilloid type 1(TRPV1) adalah saluran kation nonselektif yang diaktifkan oleh berbagai rangsangan penghasil rasa sakit seperti capsaicin, perubahan pH dan panas. TRPV1 tidak hanya dapat diekspresikan pada saraf sensorik tetapi juga pada keratinosit, sel dendritik, dan sebosit kulit.<sup>8</sup>

Berdasarkan pernyataan tersebut, diketahui bahwa TRPV1 mempunyai peran penting dalam pruritus dan dermatitis atopik. Sehingga penulis tertarik untuk mengkaji dalam *literature review* ini mengenai temuan tersebut dengan tujuan untuk mengetahui kelayakan krim antagonis TRPV1 PAC-14028 sebagai terapi potensial pada dermatitis atopik.

## METODE

Metode yang dilakukan dalam penulisan *literature review* ini adalah dengan meninjau jurnal penelitian dan artikel – artikel ilmiah yang membahas mengenai potensi penggunaan antagonis TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid type 1) krim PAC-14028 sebagai terapi pada dermatitis atopik. jurnal penelitian dan artikel – artikel ilmiah tersebut didapatkan dari pencarian menggunakan PubMed, PMC, Google Scholar.

## PEMBAHASAN

### Epidemiologi Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik merupakan suatu penyakit kulit kronis yang residif dengan gejala gatal dan ruam pada kulit, sering ditemukan pada pasien yang terdapat riwayat atopi. Dermatitis atopik dapat terjadi pada semua usia, 15-30% terjadi

pada anak dan 1-2% terjadi pada dewasa. Menurut *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) prevalensi kejadian dermatitis atopik sebesar 0,3% sampai 20,5% di 56 negara. Di Afrika dan Amerika Latin prevalensi DA untuk remaja usia 13 hingga 14 tahun masing-masing 12-14% dan 6-10%, dan untuk anak-anak usia 6 sampai 7 tahun, prevalensi DA sekitar 10%. Berbeda dengan Afrika dan Amerika Latin, di Negara-negara Asia-Pasifik, Mediterania Timur, dan India prevalensi DA lebih rendah yaitu 3-6% untuk remaja usia 13 hingga 14 tahun, dan 3-5% untuk anak-anak usia 6 sampai 7 tahun. Demikian juga, di negara-negara Asia-Pasifik, termasuk Korea Selatan, Cina, Singapura, Malaysia, dan Taiwan prevalensi DA 7-27% dalam 2 tahun pertama kehidupan.<sup>9</sup> Sedangkan di Indonesia, Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI) mengemukakan bahwa dermatitis atopik merupakan penyakit kulit yang menempati peringkat pertama dari 10 besar penyakit kulit pada anak dengan angka prevalensi sebesar 23,67%.<sup>4</sup>

### Diagnosis Dermatitis Atopik

Gejala utama DA yang muncul dan memberat pada malam hari sehingga dapat menyebabkan insomnia adalah pruritus, distribusinya di daerah lipatan. Pruritus yang muncul akan diikuti oleh kelainan-kelainan sekunder berupa papula, erosi atau ekskoriasi dan kemudian terjadi likenifikasi bila penderita menggaruk kulitnya sehingga terbentuk bekas garukan. Gambaran lesi eksematous DA dapat timbul secara akut, subakut, dan kronik.<sup>2</sup> Pada lesi akut terdapat tanda eritema dengan batas yang tidak tegas disertai papulovesikel, erosi, dan eksudasi. Pada lesi subakut ditandai adanya plak eritematosa yang berskuama,

ekskoriasi, dan papul. Sedangkan lesi kronik terjadi likenifikasi yang kehitaman dan papulofibrotik.<sup>5</sup>

**Tabel 1. Kriteria William**

Gejala utama	Gejala lainnya
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pruritus (gatal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gejala muncul pada daerah fleksural seperti lipatan lutut dan siku, dan leher (termasuk pipi untuk anak usia dibawah 10th)</li> <li>Riwayat atopik seperti asma dan rhinitis alergi</li> <li>Eksema pada daerah fleksural</li> <li>Eksema yang muncul sejak usia kurang 2 tahun</li> <li>Kulit kering secara menyeluruh pada tahun terakhir</li> </ul>

Diagnosis DA berdasarkan oleh beberapa kriteria, yang dapat digunakan berupa kriteria William dan kriteria Hanifin dan Rajka pada tahun 1980. Untuk kriteria William dapat digunakan pada pelayanan primer, berdasarkan kriterianya gejala utama yang harus ada yaitu pruritus atau gatal, dan minimal ada 3 gejala lainnya. Menurut kriteria Hanifin dan Rajka, minimal harus terdapat 3 kriteria mayor dan 3 kriteria minor, kriteria ini digunakan untuk pelayanan sekunder, tersier, dan untuk penelitian.<sup>5</sup> *European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD) merekomendasikan untuk menggunakan indeks SCORAD untuk menilai derajat keparahan DA.<sup>2</sup>

### Etiopatogenesis Dermatitis Atopik

Timbulnya DA terjadi pada masa anak-anak dan diperkirakan didahului oleh gangguan alergi yang dimediasi oleh sensitisasi Imunoglobulin E (IgE) terhadap antigen lingkungan yang disebut atopik march. Selain itu, ada semakin banyak

bukti bahwa DA dikaitkan dengan penyakit sistemik.<sup>10</sup> Etiologi dan patogenesis dermatitis atopik hingga kini belum diketahui dan bersifat multifaktorial.<sup>2</sup> Dipercaya bahwa etiopatogenesis utama pada DA antara lain gangguan fungsi sawar kulit, gangguan imunologi, dan pruritus.<sup>10</sup>

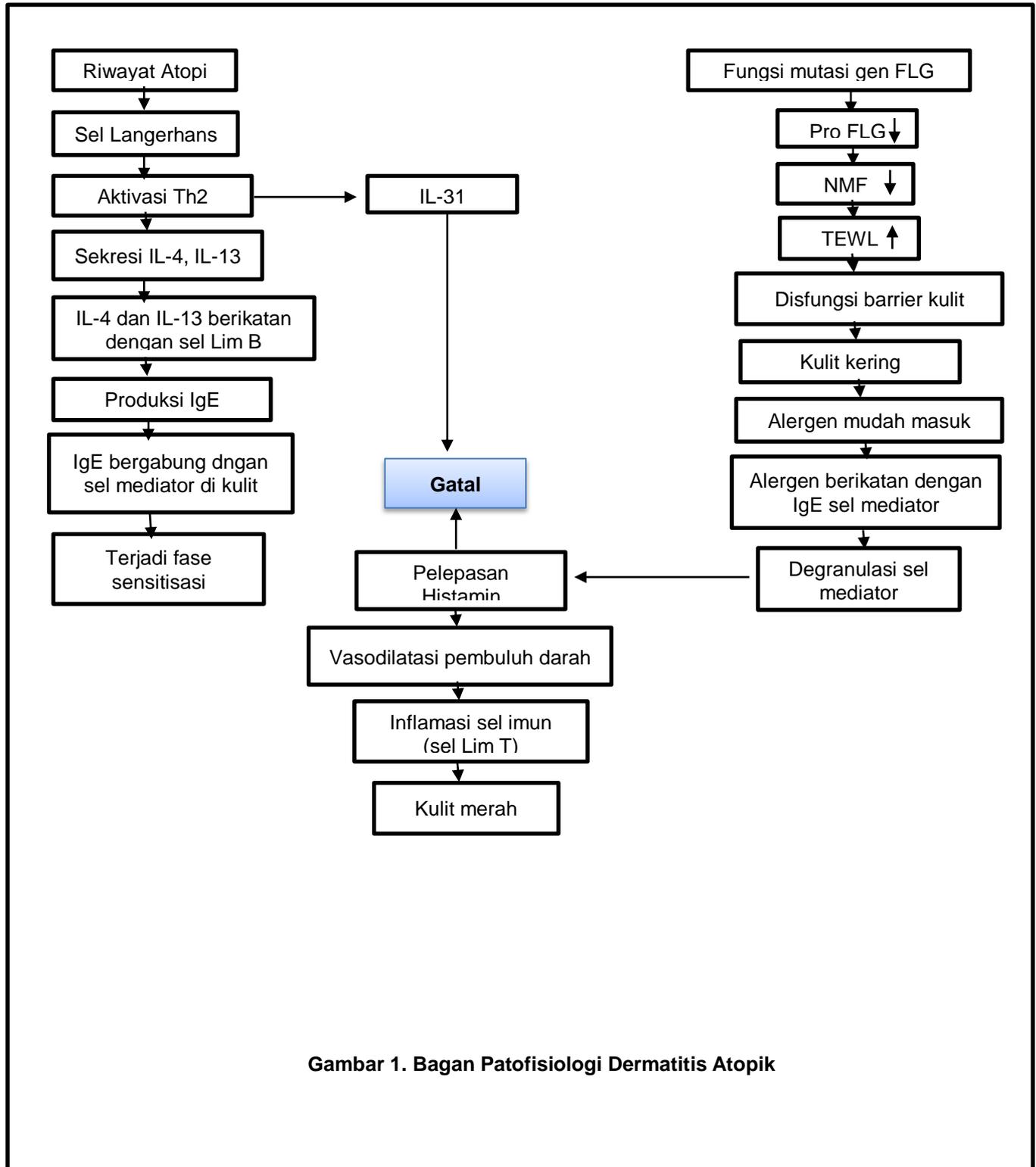
**Tabel 2. Kriteria Hanifin dan Rajka**

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruritus</li> <li>• Likenifikasi</li> <li>• Bersifat kronik</li> <li>• Riwayat atopik pada pasien atau keluarga</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iktiosis</li> <li>• Xerosis</li> <li>• Tes alergi kulit tipe 1 positif (uji tusuk)</li> <li>• Peningkatan IgE</li> <li>• Intoleransi makanan tertentu</li> <li>• Intoleransi bulu, wol, dan pengawet lemak pada kain</li> <li>• Onset penyakit pada usia dini</li> <li>• Hiperlinear palmar</li> <li>• Dermatitis pada tangan atau kaki</li> <li>• Kelilitis</li> <li>• Eksema puting payudara</li> <li>• Palor pada wajah</li> <li>• Hiperpigmentasi daerah periorbita</li> <li>• Konjungtivitis rekuren</li> <li>• Katarak subkapsuler anterior</li> <li>• Tanda Dennie-Morgan</li> <li>• Keratokonus</li> <li>• Kemudahan mendapat infeksi Stafilokokus dan Herpes Simpleks</li> <li>• Perjalanan penyakit dipengaruhi faktor lingkungan dan emosi</li> <li>• Gatal bila berkeringat</li> <li>• White dermatographisme</li> <li>• Aksentuasi folikular</li> <li>• Lipatan leher anterior</li> </ul>

Gangguan fungsi sawar kulit pada DA ditandai dengan penurunan filaggrin (FLG), FLG mempunyai peran penting

untuk menjaga hidrasi stratum korneum dan mengendalikan *transepidermal water loss* (TEWL). Akibatnya pH kulit meningkat, dan selanjutnya akan mengaktifkan fungsi *serine protease kallikrein* (KLK) 5, 7, dan 14, yang bertanggung jawab untuk pelepasan korneosit. KLK yang diaktifkan dapat meningkatkan produksi interleukin (IL)-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  dari korneosit. Selain itu, KLK dapat menginduksi produksi *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) yang dapat meningkatkan peradangan dengan mengikat *protease-activated receptor tipe 2* (PAR2) pada keratinosit.<sup>11</sup> Selain itu, produksi TSLP dapat dipicu oleh paparan faktor lingkungan seperti mikroorganisme, alergen, dan iritasi kimia.<sup>12</sup> Peningkatan kadar serum Immunoglobulin E (IgE) dan jumlah eosinofil pada DA merupakan mekanisme imunologi dalam patogenesis DA, hal tersebut berkaitan dengan sel Th yang mempunyai peran penting dalam mengenali antigen, pertahanan terhadap infeksi, mengatur respon imun seperti inflamasi, serta proliferasi sel T dan sel B spesifik. Diketahui pada DA bahwa terjadi peningkatan pada Th2, sedangkan Th1 menurun.<sup>13</sup> Modulator penting lain dari respons imun kulit adalah Sel T regulator (Treg), peningkatan Treg didapat dalam darah tepi pasien DA.<sup>14</sup>

Faktor lain yang terkait etiopatogenesis DA adalah pruritus atau gatal. Pruritus merupakan salah satu gejala utama pada DA dan dapat menurunkan kualitas hidup pasien DA. Meskipun patogenesisnya belum diketahui secara pasti, kemungkinan pruritus pada DA adalah hasil interaksi kompleks di antara banyak faktor. Penelitian menunjukkan bahwa hiperinnervasi epidermis, peningkatan mediator pruritogen gatal, dan sensitisasi gatal yang relevan menjadi obstrusif pada DA.<sup>10</sup>



Gambar 1. Bagan Patofisiologi Dermatitis Atopik

Diketahui beberapa mediator gatal dan reseptor yang bertanggung jawab timbulnya gatal pada DA adalah histamin (H), reseptor H1 dan H4 (H1R dan H4R), protease tertentu (termasuk triptase, tungau, debu, dan *S. aureus*), IL-31, TSLP, dan endotelin-1.<sup>15</sup> IL-31 yang diproduksi oleh sel Th2 menginduksi terjadinya pruritus yang kemudian bersama dengan reseptornya, yaitu reseptor IL-31  $\alpha$  (IL-31RA) dan oncostatin M reseptor  $\beta$  (OSMR $\beta$ ), diekspresikan dalam serabut saraf perifer, ganglion dorsal root (DRGs), dan keratinosit. Tingkat serum IL-31 pada pasien DA yang meningkat berkaitan dengan keparahan penyakit.<sup>13</sup>

### Terapi Dermatitis Atopik

Terapi topikal yang sering digunakan untuk mengendalikan eksaserbasi DA adalah kortikosteroid. Namun terapi kortikosteroid topikal dan oral tidak dapat mengembalikan struktur lamelar dan bilayer lipid di stratum korneum, yang merupakan fungsi penghalang epidermal. Kortikosteroid juga disertai penekanan kekebalan tubuh, sehingga penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dan jangka lama menimbulkan berbagai efek samping seperti atrofi kulit, peningkatan infeksi dan kerusakan penghalang.<sup>3</sup>

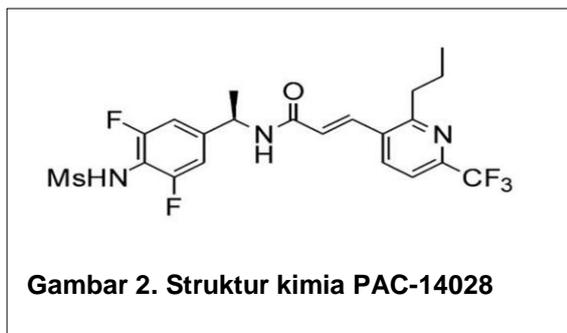
Secara konvensional perawatan sistemik utama untuk DA yakni menggunakan siklosporin. Siklosporin merupakan inhibitor kalsineurin yang menghambat respons kekebalan sel T *dependent*. Onset kerja siklosporin yang cepat dengan perbaikan signifikan pada tingkat keparahan penyakit sering terlihat dalam beberapa minggu. Namun, sering terjadi kekambuhan setelah pengobatan dihentikan. Selain itu, siklosporin memiliki efek samping berupa nefrotoksisitas dan hipertensi yang menyebabkan siklosporin tidak dapat digunakan dalam jangka lama meskipun kondisi pasien sudah terkontrol

dengan baik. Adapun obat-obat penekan kekebalan lain, seperti metotreksat dan azatioprin, juga telah digunakan untuk mengobati DA yang berat, obat-obat tersebut memiliki onset kerja lambat dibandingkan dengan siklosporin.<sup>16</sup>

*Methotrexate* merupakan antagonis asam folat, yang mekanisme kerjanya pada penyakit inflamasi, termasuk DA, tidak sepenuhnya dipahami. Azatioprin dapat menyebabkan myelosupresi dan membawa peningkatan risiko infeksi, limfoma dan kanker kulit nonmelanoma.<sup>17</sup> Oleh karena itu, para peneliti masih aktif dan terus mencari terapi baru DA yang dapat mencegah pengembangan DA tanpa efek samping utama atau kerusakan penghalang.<sup>7</sup> Pengobatan non-steroid baru yang sedang dikembangkan yaitu Antagonis TRPV1 krim PAC-14028 telah menunjukkan potensinya sebagai pengobatan untuk dermatitis atopik.<sup>18</sup>

### Antagonis TRPV1 PAC-14028

*Transient Receptor Potential Vanilloid type 1* (TRPV1) adalah salah satu anggota keluarga dari saluran ion *Transient Receptor Potential* (TRP) yang terlibat dalam mediator peradangan neurogenik dan nosisepsi, hal ini terbukti karena pengembangan antagonis TRPV1 yang telah memasuki uji klinis sebagai agen analgesik.<sup>19</sup> TRPV1 merupakan saluran kation nonselektif yang diaktifkan oleh berbagai rangsangan penghasil rasa sakit seperti capsaicin dan pH yang rendah.<sup>8</sup> Selain itu, TRPV1 juga diaktifkan oleh panas yang di atas 43°C, molekul yang berkaitan dengan peradangan dan kerusakan jaringan seperti prostaglandin, prokinetkin, bradikinin, anandamid, dan retinoid.<sup>20</sup> Selain pada saraf sensorik, TRPV1 juga diekspresikan pada jaringan kulit yang meliputi keratinosit, sel langerhans, sel mast dan sebosit kulit.<sup>19</sup>



TRPV1 yang baru-baru ini dilakukan uji klinis mengenai kemanjurannya dalam meredakan pruritus pada model tikus dermatitis atopik yang diinduksi oksazolon dan farina.<sup>20</sup> Antagonis TRPV1 PAC-14028 non-vanilloid termasuk terapi baru dengan unsur cinnamoyl dan sifat molekulnya yang sesuai untuk pengobatan anti-pruritik.<sup>19</sup>

Pada pengembangan fase pertama antagonis TRPV1 oral dihentikan karena terjadi hipertermia. Sehingga untuk menghindari terjadinya efek sistemik yang merugikan, maka pengembangan obat topikal untuk saluran TRPV1 telah difokuskan.<sup>21</sup>

Studi farmakokinetik dari PAC-14028 dengan metode kromatografi cair yang dilakukan pada tikus *Sprague-Dawley* jantan dengan berat 210 hingga 230 gram, dan minipig dengan berat 11 hingga 14 kg secara oral, intravena, dan topikal. PAC-14028 secara intravena diberikan dosis tunggal 1 mg/kg menunjukkan waktu paruh 2,1 jam pada tikus dan 3,8 jam pada minipig. Secara oral dengan dosis tunggal 10 mg/kg menunjukkan waktu paruh menjadi 52,7% dan 64,2% pada tikus dan minipig. Hal tersebut membuktikan bahwa PAC-14028 terserap dengan baik secara oral. Sedangkan untuk topikal dengan dosis 10 mg/kg dalam bentuk gel menunjukkan absorpsi percutan dalam sistemik lebih rendah, pada minipig 0,2% dan tikus 1,2%.<sup>22</sup>

Mekanisme yang mendasari antagonis TRPV1 pada penyakit kulit diinduksi oleh rasa panas, pruritogen, dan

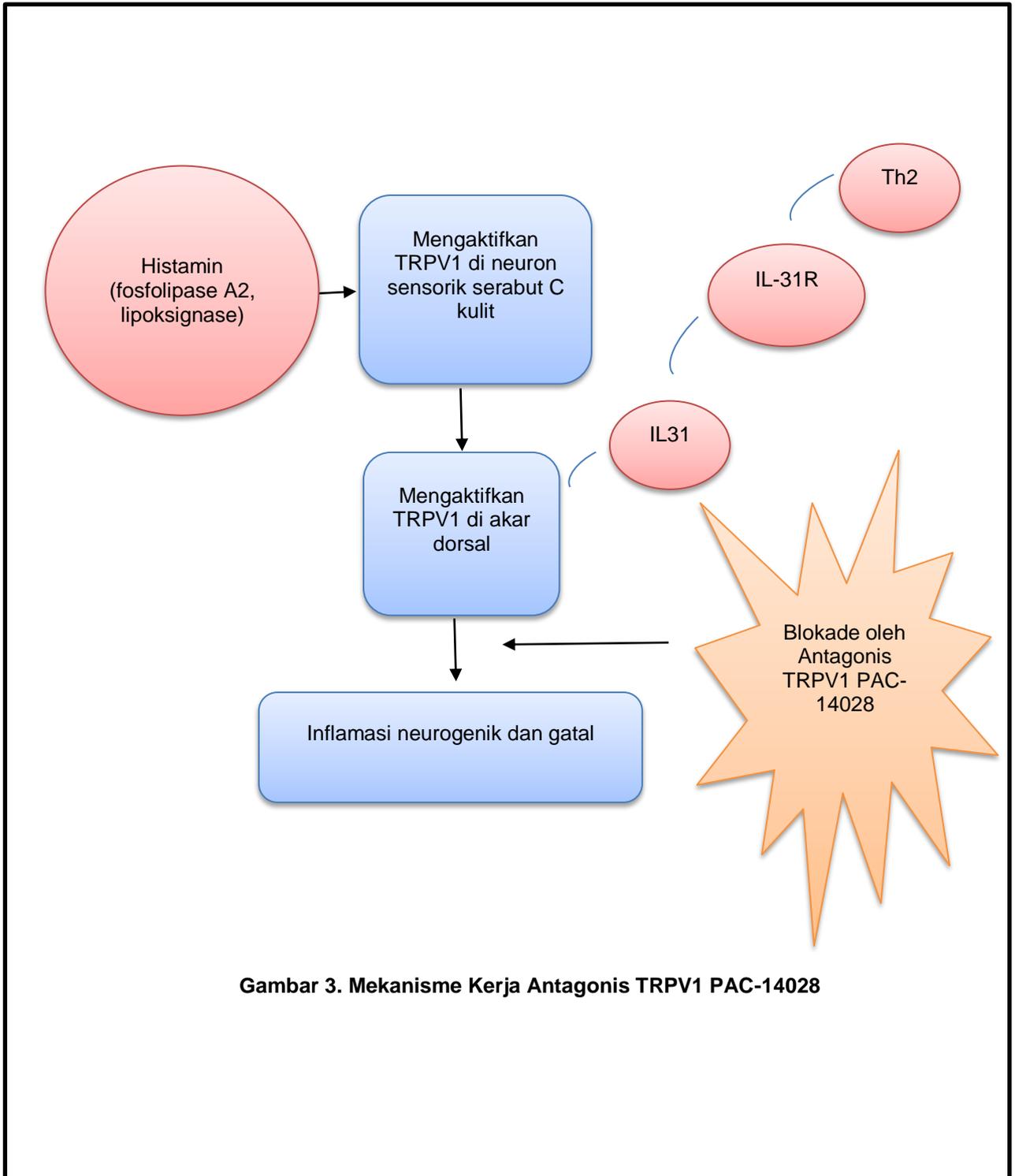
mediator inflamasi yang mengaktifkan saluran TRPV1 di ujung saraf perifer menyebabkan peningkatan sekresi neuropeptida dan nosiseptor. Sehingga dengan memblokir aktivasi saluran TRPV1, PAC-14028 dapat secara efektif mengurangi peradangan saraf dan menghilangkan rasa sakit dan gatal.<sup>19</sup>

TRPV1 memiliki fungsi yang ditunjukkan dalam gatal terutama yang disebabkan oleh pelepasan histamin. Karena histamin menginduksi gatal dengan mengaktifkan jalur pensinyalan TRPV1 dan pruritogen tertentu, termasuk ATP, produk lipooksigenase, asam dan prostaglandin.<sup>23</sup>

Aktivasi reseptor IL31 oleh IL31 yang menyebabkan terjadinya pruritus melalui TRPV1, maka TRPV1 menjadi target untuk mengembangkan terapi baru untuk mengobati pruritus, terutama pada DA. Oleh karena itu, antagonis reseptor TRPV1 PAC-14028 topikal yang dapat memblokir reseptor TRPV1 yang ditempatkan di keratinosit dan serabut saraf intraepidermal mungkin merupakan obat kandidat yang bagus untuk gatal.<sup>23</sup>

## DISKUSI

Menurut penelitian hasil uji coba fase I menunjukkan bahwa Antagonis TRPV1 PAC-14028 dapat memblokir masuknya kalsium ke keratinosit dan mempercepat pembentukan lipid antarsel di epidermis atas, yang diketahui terkait erat dengan normalisasi eksositosis pada tubuh lamelar, parameter penghalang kulit ini secara substansial dihambat dengan pengobatan Antagonis TRPV1 PAC-14028. Karena kerusakan penghalang memungkinkan penetrasi alergen atau haptens dengan mudah ke dalam kulit.<sup>7</sup> Antagonis TRPV1 PAC-14028 topikal menunjukkan hasil lebih unggul dari krim *vehicle* dan kemanjurannya seperti krim pimekrolimus.<sup>21</sup>



Gambar 3. Mekanisme Kerja Antagonis TRPV1 PAC-14028

Selanjutnya uji coba yang dilakukan Denda dkk menunjukkan bahwa aktivasi TRPV1 dalam keratinosit epidermal mungkin terkait erat dengan gangguan penghalang kulit sehingga antagonis TRPV1 dapat mempercepat pemulihan dari kerusakan penghalang. Efek tersebut diduga berasal dari peningkatan masuknya kalsium dalam keratinosit melalui aktivasi TRPV1 dan gangguan selanjutnya dari pematangan penghalang epidermal. Pada tikus, antagonis TRPV1 PAC-14028 terbukti efektif meredakan infeksi dan pruritus yang berhubungan dengan dermatitis atopik.<sup>19</sup> Efek Antagonis TRPV1 PAC-14028 pada pemulihan sawar kulit diperiksa secara *in vivo* *tape-stripping-induced barrier disruption* pada tikus tidak berambut. Untuk model DA digunakan *Dermatophagoides farina* (Df) dan *Oksazon* (Oxz) dan hasil yang diperoleh adalah PAC-14028 dapat menghambat masuknya kalsium akibat capsaicin dalam keratinosit pada konsentrasi sub-mikromolar, juga dapat mengurangi gejala umum seperti DA, termasuk peningkatan serum IgE, degranulasi sel mast, dan perilaku menggaruk<sup>7</sup>.

Penelitian pada tikus tak berambut yang diinduksi *Oksazon* (Oxz) berulang, untuk mengetahui mekanisme antagonisme TRPV1 PAC-14028 dilakukan dengan uji histopatologi, ELISA, qPCR, *western blotting*, dan pengukuran aliran darah kulit. Uji tersebut menunjukkan bahwa PAC-14028 yang diberikan secara topikal terbukti memiliki efek antipruritik, dan menekan peradangan alergi dengan memblokir sekresi neuropeptida, memodulasi penanda diferensiasi epidermal dan menekan sitokin Th2. Selain itu, krim Antagonis TRPV1 PAC-14028 secara signifikan menghambat inflamasi kulit dengan menurunkan ekspresi IgE serum,

dan ekspresi epidermal IL-4, dan IL-13 pada tikus mirip DA yang diinduksi Oxz.<sup>24</sup>

Selanjutnya pada penelitian uji coba fase II, yang dilakukan secara acak, *doubleblind*, dan *vehicle-controlled* dari krim Antagonis TRPV1 PAC-14028 diberikan pada pasien dengan DA ringan hingga sedang. Sebanyak 194 pasien diacak untuk menerima krim PAC-14028 atau krim *vehicle* dua kali sehari selama 8 minggu. Eksperimen ini berdasarkan tingkat keberhasilan IGA, yang didefinisikan sebagai persentase pasien dengan skor IGA 0 atau 1 pada minggu ke 8. Tingkat keberhasilan pada minggu ke 8 adalah 57,45% untuk krim PAC-14028 1,0%, yang mana secara signifikan lebih tinggi daripada krim *vehicle* (14,58%,  $p < .001$ ). Penurunan 75% atau 90% dari skor EASI dari baseline (EASI-75/90), skor gangguan tidur dan skala analog visual pruritus cenderung meningkat pada kelompok yang diobati tetapi tidak mencapai perbedaan yang signifikan.<sup>8</sup>

Tidak ada laporan efek samping terkait dengan krim yang diamati, dapat disimpulkan bahwa PAC-14028 atau asivatrep merupakan pilihan pengobatan yang layak untuk pasien DA ringan sampai sedang. Saat ini sedang dalam evaluasi uji klinis fase 3 mengenai kemanjuran dan keamanan pada remaja dan orang dewasa dengan DA ringan hingga sedang, dan diharapkan penelitian ini segera selesai.

## KESIMPULAN

Berdasarkan penulisan ini diketahui bahwa Antagonis TRPV1 krim PAC-14028 merupakan obat non-steroid baru yang telah diteliti pada uji coba fase I dan uji coba fase II memiliki potensi sebagai terapi baru pada DA. Namun, mengenai efek dan keamanan antagonis TRPV1 krim PAC-14028 ini belum ada data yang dilaporkan. Sehingga diperlukan penelitian

lebih lanjut untuk mengevaluasi mengenai efek dan keamanan antagonis TRPV1 krim PAC-14028.

## REFERENSI

1. de Camargo KR. *Filosofia e saúde Coletiva*. Physis. 2010;20(3):707–8.
2. Evina B. Clinical manifestations and diagnostic criteria of atopic dermatitis. *J Major*. 2015;4(4):23–30.
3. Wirantari N, Rosita C, Prakoeswa S. Penggunaan Kalsineurin Inhibitor sebagai Imunomodulator Topikal pada Terapi Dermatitis Atopik ( Calcineurin Inhibitors as Topical Immunomodulators for Atopic Dermatitis ). *J Period Dermatology Venereol*. 2014;26:146–52.
4. Sihaloho K, Indramaya M. Penelitian Retrospektif: Dermatitis Atopik pada Anak (Retrospective Study: Atopic Dermatitis in Childhood). *Portal Garuda*. 2015;27:177–9.
5. Danarti R, Mada UG. *Panduan Diagnosis dan Tatalaksana Dermatitis Atopik di Indonesia*. 2018;(January).
6. Santoso, S 2011. *Tinjauan Pustaka Tinjauan Pustaka*. Conv Cent Di Kota Tegal. 2011;6.
7. Yun JW, Seo JA, Jeong YS, Bae IH, Jang WH, Lee J, et al. TRPV1 antagonist can suppress the atopic dermatitis-like symptoms by accelerating skin barrier recovery. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2011;62(1):8–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.10.014>
8. Lee YW, Won CH, Jung K, Nam HJ, Choi G, Park YH, et al. Efficacy and safety of PAC-14028 cream – a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1030–8.
9. Lopez Carrera YI, Al Hammadi A, Huang YH, Llamado LJ, Mahgoub E, Tallman AM. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Atopic Dermatitis in the Developing Countries of Asia, Africa, Latin America, and the Middle East: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2019;9(4):685–705. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-019-00332-3>
10. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: Barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37(1):1–15.
11. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1031–40.
12. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92.
13. Egawa G, Weninger W. Pathogenesis of atopic dermatitis: A short review. *Cogent Biol* [Internet]. 2015;1(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/23312025.2015.1103459>
14. Samochocki Z, Alifier M, Boderá P, Jeziorowska R, Rosiak E, Jurkiewicz B, et al. T-regulatory cells in severe atopic dermatitis: Alterations related to cytokines and other lymphocyte subpopulations. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(10):795–801.
15. Toth BI, Bíró T. TRP Channels and Pruritus. *Open Pain J*. 2013;6(1):62–80.
16. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the

- individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
17. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;133(2):429–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.049>
  18. Bartolucci S, Netchiporouk E, Litvinov I V. Recent Therapeutic Advances in Pruritus Management for Atopic Dermatitis Patients: A Welcome Addition of Asivatrep to Our Arsenal of Future Topical Treatments. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(5):551–2.
  19. Lim KM, Park YH. Development of PAC-14028, a novel transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channel antagonist as a new drug for refractory skin diseases. *Arch Pharm Res*. 2012;35(3):393–6.
  20. Xie Z, Hu H. TRP channels as drug targets to relieve itch. *Pharmaceuticals*. 2018;11(4):1–20.
  21. Lee KP, Koshelev M V. Upcoming topical TRPV1 anti-pruritic compounds. *Dermatol Online J*. 2020;26(9):1–5.
  22. Park Y, Joo K, Woo B, Dong E, Yo S, Shin H, et al. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Oral and topical pharmacokinetic studies of a novel TRPV1 antagonist , PAC-14028 in rats and minipigs using liquid chromatography / tandem mass spectrometric method. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2012;61:8–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2011.11.011>
  23. Gibson RA, Robertson J, Mistry H, McCallum S, Fernando D, Wyres M, et al. A randomised trial evaluating the effects of the TRPV1 antagonist SB705498 on pruritus induced by histamine, and cowhage challenge in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014;9(7):1–11.
  24. Lee JH, Choi CS, Bae IH, Choi JK, Park YH, Park M. A novel, topical, nonsteroidal, TRPV1 antagonist, PAC-14028 cream improves skin barrier function and exerts anti-inflammatory action through modulating epidermal differentiation markers and suppressing Th2 cytokines in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2018;91(2):184–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.04.017>