

## TARGET MOLEKULER UNTUK DESAIN PENGOBATAN PRURITUS NOKTURNAL PADA PASIEN SKABIES

### *Molecular Target for Treatment Design of Nocturnal Pruritus in Scabies Patients*

Reqqi First Trasia<sup>1\*</sup>  
Samsul Mustofa<sup>2</sup>  
Endang Purwaningsih<sup>2</sup>  
Sri Wahyu Herlinawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran,  
Universitas Sultan Ageng  
Tirtayasa, Kota Serang  
<sup>2</sup>Prodi Doktorat, Sekolah  
Pascasarjana, Universitas  
YARSI, DKI Jakarta

\*email: reqqi.first@untirta.ac.id

#### Abstrak

Pruritus adalah salah satu faktor yang berkontribusi terhadap penurunan kualitas hidup pada pasien dengan skabies, bersama dengan keparahan penyakit dan gangguan tidur. Sejauh ini belum banyak diketahui mengenai target molekuler pada pengobatan skabies. Tujuan dari artikel ini adalah untuk menelaah potensi target molekuler untuk desain pengobatan pruritus nocturnal sebagai gejala utama penyakit skabies. Bukti dalam berbagai literatur mengkorelasikan kejadian skabies dengan sejumlah target yang terdapat pada kulit, seperti NK1R, JAK, TRPV1 dan TRPA1 channels, karena ekspresi reseptor-reseptor ini begitu tinggi pada lesi kulit pasien yang menderita pruritus nocturnal, bila dibandingkan dengan kulit yang tidak mengalami lesi. Hasil dari membandingkan tiga target molekuler dan mempertimbangkan pengembangan strategi terapi baru dengan desain berbasis struktur, NK1R tampaknya menjadi yang paling menjanjikan karena temuan baru-baru ini dari struktur kristalografinya.

#### Kata Kunci:

Scabies  
Pruritus nocturnal  
Pengobatan  
Target molekuler  
Farmakologi

#### Keywords:

Scabies  
Pruritus nocturnal  
Treatment  
Molecular target  
Pharmacology

#### Abstract

*Pruritus is one of the factors that contributes to reduced quality of life in patients with scabies, along with disease severity and sleep disturbances. So far not much is known about the molecular targets in scabies treatment. The aim of this article is to examine the potential of molecular targets for the design of treatment for nocturnal pruritus as the main symptom of scabies. Evidence in various literature correlates the incidence of scabies with a number of targets found in the skin, such as NK1R, JAK, TRPV1 and TRPA1 channels, because the expression of these receptors is very high in the skin lesions of patients suffering from nocturnal pruritus, when compared with skin that does not have lesions. Results from comparing three molecular targets and considering the development of new therapeutic strategies with structure-based design, NK1R seems to be the most promising due to recent findings of its crystallographic structure.*



© 2024. Trasia et al. Published by Penerbit Forind. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). <http://assyifa.forindpress.com/index.php/assyifa/index>

Submitted: 27-06-2024

Accepted: 08-07-2024

Published: 12-07-2024

## PENDAHULUAN

*Sarcoptes scabiei* merupakan arakhnida ektoparasit yang menyebabkan infestasi kulit berupa gatal, yang dikenal sebagai skabies. Setiap tahun sekitar 300 juta orang di seluruh dunia terkena skabies, sehingga bertanggung jawab atas beban penyakit yang signifikan pada populasi yang terkena dampak melalui siklus hidup parasit obligatnya, terlebih lagi bila tungau memfasilitasi infeksi sekunder oleh patogen lain. Bentuk skabies yang

parah namun lebih jarang, dikenal sebagai skabies krustosa, ditandai dengan infestasi yang berlebihan. Hal ini umumnya terjadi pada individu dengan sistem kekebalan tubuh lemah, meskipun dapat terjadi pada pasien tanpa defisiensi imunologi yang nyata. Kasus skabies krustosa dapat memainkan peran penting dalam penularan (Mofiz E, et al. 2016).

Gejala yang paling sering terjadi pada skabies yaitu pruritus nocturnal atau gatal di malam hari.

Gatal pertama kali didefinisikan oleh dokter Jerman Samuel Hafenreffer lebih dari 350 tahun yang lalu sebagai "sensasi tidak menyenangkan yang memunculkan keinginan atau refleks untuk menggaruk". Tindakan menggaruk adalah respons bawaan yang mampu melindungi kulit dari iritasi, seperti tungau. Gatal di malam hari memiliki dampak negatif yang tinggi pada kualitas hidup. Gatal biasanya diklasifikasikan ke dalam salah satu dari empat kategori: kondisi dermatologis; Penyakit sistemik, di mana pruritus dipicu oleh gangguan yang mempengaruhi organ lain selain kulit, seperti hepatobilier, dan gangguan ginjal; penyakit neurologis; dan gangguan kejiwaan. Dengan berfokus pada kondisi skabies, pruritus nocturnal menjadi manifestasi klinis yang umum, sebagaimana penyakit kulit lain, seperti allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, psoriasis, chronic urticaria, xerosis cutis, prurigo nodularis, epidermolysis bullosa, Lichen Planus, Prurigo Actinic, Penyakit Morgellons, dan Pruritus Aquagenic. Siklus berulang sering terjadi pada pasien yang mengalami pruritus nocturnal pruritus adalah salah satu gejala yang paling relevan (J Fricke, et al. 2020).

## **PEMBAHASAN**

### **Target Molekuler untuk Desain Pengobatan Pruritus Nocturnal**

#### **Reseptor Neurokinin 1**

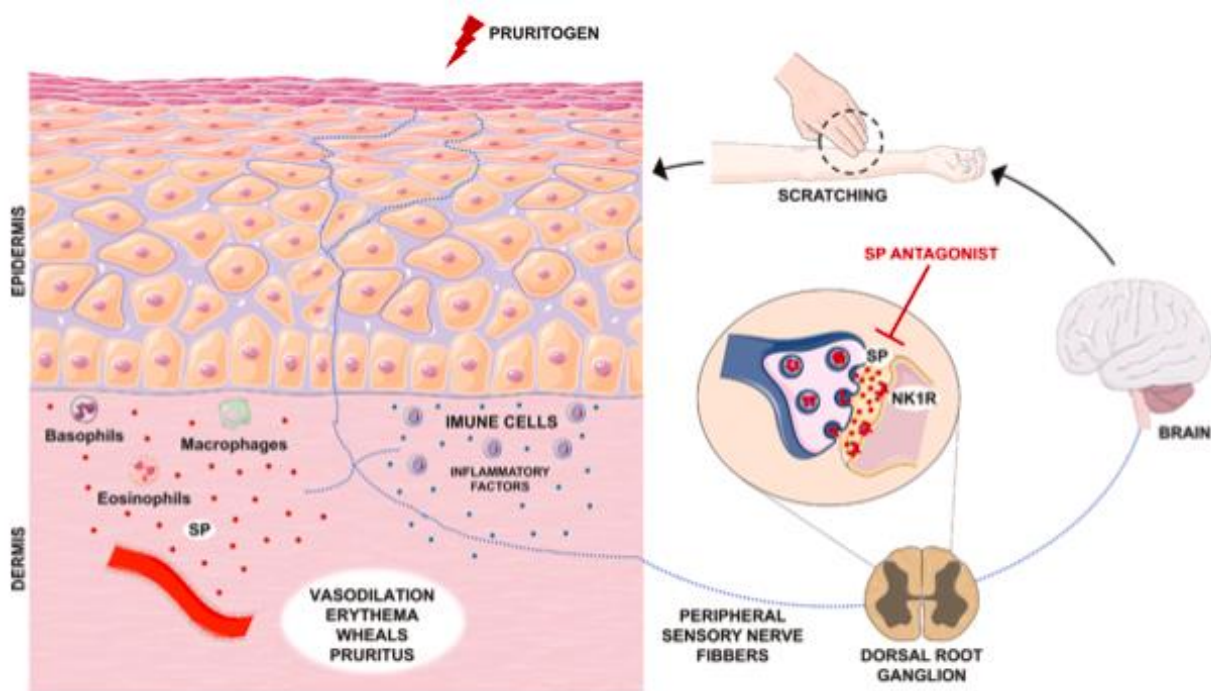
NK1R diekspresikan dalam sistem saraf pusat dan perifer, sel endotel, otot polos, dan juga dalam sel kekebalan. Selama beberapa dekade terakhir, banyak peneliti telah mengaitkan

karena kerusakan kulit yang terjadi karena goresan, yang menyebabkan stimulasi dan sensitisasi serat sensorik, yang akan menjadi pemicu untuk menggaruk pruritus lebih lanjut, sehingga memperburuk kerusakan kulit. Siklus umpan balik positif ini memperpanjang gatal dan secara signifikan mengurangi dan memperlambat penyembuhan kulit (M. Tominaga, et al. 2022).

Pruritus adalah salah satu faktor yang berkontribusi terhadap penurunan kualitas hidup pada pasien dengan skabies, bersama dengan keparahan penyakit dan gangguan tidur. Pruritus dipertimbangkan oleh sebagian besar pasien dengan skabies sebagai gejala yang paling mengganggu dan intensitasnya berkorelasi dengan penurunan nilai kualitas hidup. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Kadyk et al., pasien dengan penyakit ini paling peduli dengan pruritus, iritasi kulit, dan kekambuhan kondisi tersebut. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Dias et al. pada pasien dengan urtikaria kronis yang ditanyai tentang penyakit paling berdampak dalam kualitas hidup mereka, NK1R dan agonisnya, SP (Substansi P), dengan beberapa kondisi patologis, seperti peradangan, depresi, mual, analgesia, dan kanker progresif. Beberapa bukti juga mengkorelasikan NK1R dan SP dengan pruritus. Tingkat SP dalam serum dan ekspresi NK1R terbukti meningkat pada pasien dengan pruritus nocturnal, dan pada pasien dengan urtikaria spontan kronis, kadar serum SP juga meningkat. Dalam penelitian lain menggunakan biopsi pasien dengan psoriasis plak kronis, kadar NK1R, NK2R, neurokinin A,

dan SP pada kulit lesi lebih tinggi bila dibandingkan dengan kulit yang tidak lesi, dan intensitas pruritus berkorelasi dengan kadar ekspresi. Selain itu, kadar SP dan NK1R, diperoleh melalui sekuensing asam ribonukleat (RNA) dari kulit lesi pasien dengan dermatitis atopik dan psoriasis, ternyata meningkat. Di kulit, setelah aktivasi neuron, SP dilepaskan dari saraf sensorik primer dan sel-sel kekebalan tubuh, yaitu makrofag, eosinofil, dan basofil, ke jaringan di sekitarnya yang mempengaruhi keratinosit, fibroblas, eosinofil, basofil, dan juga sel mast. Hasil peristiwa ini terutama dalam vasodilatasi durasi pendek, degranulasi sel mast diikuti oleh sekresi faktor inflamasi, yaitu histamin, prostaglandin D<sub>2</sub>, faktor nekrosis tumor- $\alpha$ , dan induksi ekspresi faktor

pertumbuhan saraf dan leukotrien B<sub>4</sub> pada keratinocyt. Ini secara klinis dimanifestasikan oleh eritema dan pruritus. SP dan NK1R telah terbukti juga memiliki peran dalam transmisi sinyal gatal. Dalam ganglion akar dorsal, SP dibawa melalui serat saraf sensorik perifer dan dilepaskan ke terminal postsinaptik neuron sumsum tulang belakang untuk mengikat NK1R. Sinyal yang dihasilkan, bergerak melalui sumsum tulang belakang ke daerah otak yang bertanggung jawab untuk pemrosesan gatal, menghasilkan respons motorik, hingga perilaku menggaruk. Representasi skematis dari peran SP dan NK1R dalam pensinyalan pruritus diwakili pada Gambar 1. Bukti ini mendukung korelasi antara SP dan NK1R dengan pruritus (Martins MS, et al. 2023).



Gambar 1. Peran neurokinin 1 reseptor (NK1R) dan zat P (SP) dalam pensinyalan pruritus (S. Erickson, et al. 2021)

### Jasus Kinase dan Respons Imun

Hasil Jasus kinase (JAKs) memiliki peran

penting dalam kekebalan bawaan dan adaptif, serta berperan pada hematopoiesis. Penelitian

terkini menyoroti potensi JAKs sebagai target obat baru untuk penyakit radang. Menurut Oetjen et al., sitokin IL-4 dan IL-13 yang reseptornya memiliki subunit umum, neuronal IL-4 reseptor- $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ), mengaktifkan neuron sensori langsung pada tikus dan manusia, dan jalur yang melibatkan sitokin, IL-4R $\alpha$ , JAK1, dan STAT terbukti sangat diperlukan untuk pruritus nokturnal. Respons neuronal terhadap stimulasi IL-4R $\alpha$  oleh sitokin tidak hanya bergantung pada JAK1, tetapi juga pada saluran TRP. Dalam penelitian yang sama, pasien dengan pruritus idiopatik kronis, penyakit dengan peradangan kulit minimal tetapi sangat ditandai oleh pruritus, diobati dengan Tofacitinib inhibitor JAK1/3 mengalami perbaikan yang berlanjut. Oleh karena itu, penghambatan protein kinase JAK merupakan target yang menjanjikan untuk pengobatan pruritus nokturnal (LK Oetjen, et al. 2017).

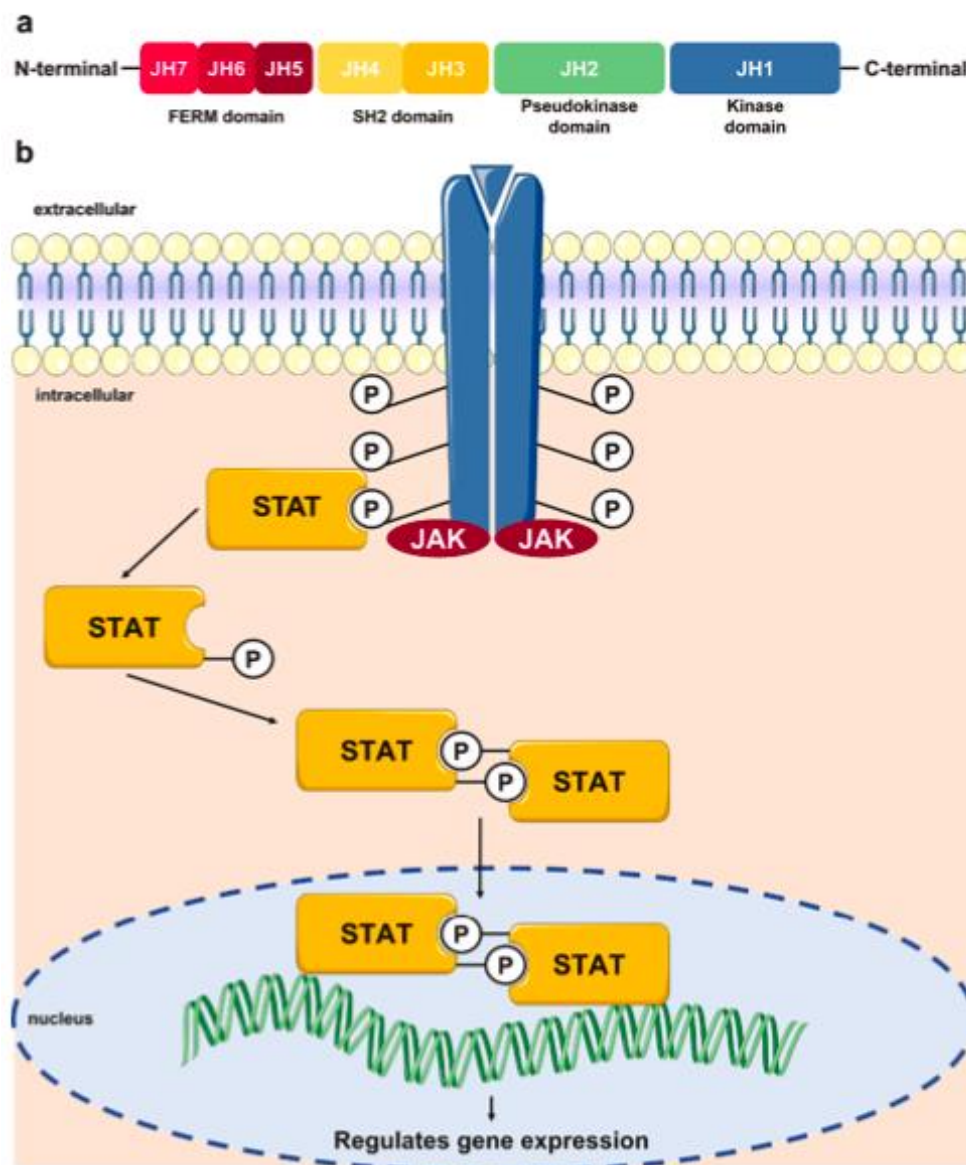
Protein kinase adalah famili enzim yang bertanggung jawab untuk mengkatalisasi transferensi gugus fosfat terminal adenosin triphosphate (ATP) terhadap gugus hidroksil serin, treonin, atau residu asam amino tirosin. Dengan demikian, adanya residu asam amino terfosforilasi, membuat mereka dapat diklasifikasikan sebagai serin/treonin kinase, tirosin kinase, dan kinase spesifik ganda. Transferensi fosfat mengarah ke kaskade sinyal, yang memicu jalur pensinyalan yang bertanggung jawab untuk regulasi gen. Alasasi dalam protein kinase dapat menonaktifkan jalur ini yang mungkin misalnya mengarah pada gangguan peradangan dan neurologis. Beberapa

inhibitor dengan potensi untuk menargetkan situs pengikat ATP sudah dirancang, menjadi imatinib yang pertama disetujui oleh FDA (M. Li, et al. 2021).

JAKs adalah tirosin kinase sitoplasma non-reseptor dengan empat anggota famili pada manusia, JAK1, JAK2, JAK3, dan tirosin kinase 2 (TYK2). Semua anggota diekspresikan di banyak lokasi, dengan pengecualian JAK3 yang terutama diekspresikan dalam tipe sel hematologis. Mereka bertanggung jawab untuk menghubungkan sinyal dari reseptor membran ke faktor transkripsi STAT, dimana keduanya terlibat dalam paradigma pensinyalan JAK/STAT. Penemuan semua mediator di JAK/STAT Signaling Cascade sudah dirinci dan ditinjau oleh Stark et al. Pencarian terbaru tirosin kinase menggunakan strategi berbasis PCR, atau hibridisasi stringensi rendah, mengarah pada penemuan TYK2, JAK yang ditemukan pertama kali adalah JAK1 dan JAK2. Sementara JAK3 adalah anggota terakhir yang menggabungkan famili JAKs. JAKs memiliki dua domain transfer fosfat yang hampir identik, domain katalitik dan domain kinase kedua yang autoregulasi dengan aktivitas kinase dari yang pertama. Karakteristik struktural ini berfungsi sebagai inspirasi untuk nama mereka. Nama JAKs diberikan dengan analogi dengan dewa Romawi Janus, dewa gerbang dan pintu yang berwajah dua. JAKs adalah enzim besar dengan tujuh wilayah homologi, disebut domain JAK Homology (JH) yang bernomor dari terminal-C ke terminal-N, dikelompokkan dalam empat domain struktural (Gambar 2a). Homologi tertinggi diamati dalam

domain katalitik. Domain JH1 dan JH2, yang terletak di wilayah C-terminal, adalah masing-masing domain katalitik kinase aktif dan domain pseudo-kinase. Domain JH2, tanpa aktivitas katalitik, adalah fitur unik dari JAKs, tetapi penting untuk aktivitas domain JH1 karena mutasi dalam domain ini mempengaruhi aktivitas JAKs. Domain SRC Homology 2 (SH2), dengan domain JH3 dan JH4, diyakini terkait dengan stabilisasi konformasi yang

memfasilitasi hubungan dengan reseptor sitokin. Wilayah N-terminal adalah domain penting untuk interaksi dengan reseptor sitokin dan diyakini berguna mengatur fungsi aktivitas katalitik dari domain JH1. Ini disebut domain FERM dan mengkompromikan domain JH5-JH7. Studi kristalografi terbaru mengungkapkan pembentukan modul pengikat reseptor tunggal antara domain FERM dan SH2 (CJ. Menet, et al. 2013).



Gambar 2. (a) Struktur domain JAK. JAK dibentuk oleh FER-domain (JH7-JH5), Domain SH2 (JH4-JH3), domain pseudokinase (JH2), dan domain katalitik (JH1). (B) Presentasi skematis jalur JAK/STAT (A. Garrido, et al. 2019)

Kaskade JAK/STAT (Gambar 2b) adalah salah satu jalur pensinyalan metazoan yang paling sederhana. Secara singkat, pengikatan ligan, seperti faktor pertumbuhan dan sitokin, termasuk interferon dan ILs, dengan JAK yang terkait dengan reseptor pada membran sitoplasma, mendekati reseptor yang memungkinkan auto dan transfosforilasi yang mengarah ke aktivasi mereka. JAKs memfosforilasi residu tirosin dari domain kinase (JH1) pada ekor sitoplasma yang menyediakan situs docking untuk STAT sitoplasma yang mengalami fosforilasi. STATs terfosforilasi secara dimerisasi dan bermigrasi ke nukleus yang mengikat DNA dan, akibatnya, menyalakan ekspresi gen. Jalur ini memungkinkan komunikasi langsung antara reseptor transmembran dan nukleus. Hanya empat JAKs manusia yang diketahui dan hanya satu kinase yang secara selektif terkait dengan reseptor. Karena berkurangnya jumlah JAKs, setiap anggota digunakan oleh beberapa reseptor yang berbeda (JJ. O'Shea, et al. 2015).

Hal yang sama terjadi dengan STATs, di mana ada tujuh anggota, STAT 1, Stat 2 Stat 3, Stat 4, Stat 5A, Stat 5B, dan Stat 6. Dengan publikasi semua struktur kristal anggota keluarga JAK setelah tahun 2005, penciptaan senyawa baru kini banyak difasilitasi. Namun demikian, karena tingginya homologi antara enzim JAK, pengembangan dan penemuan inhibitor kompetitif ATP selektif untuk penghambatan JAKs oleh hubungan struktur-aktivitas (SAR) justru semakin menantang. Inhibitor JAK telah

menunjukkan kemanjuran dalam pengobatan kondisi dermatologis, seperti dermatitis atopik, psoriasis, vitiligo, dan pruritus nokturnal. Keberhasilan generasi pertama inhibitor JAK, termasuk tofacitinib, baricitinib, oclacitinib, dan ruxolitinib, mendorong para peneliti untuk menemukan senyawa baru dan lebih selektif. Selektivitas tinggi dari senyawa ini secara potensial dapat mengurangi efek samping yang mungkin terkait dengan non-selektivitas atau efek off-target dari inhibitor JAK generasi pertama (W. Damsky, et al. 2017).

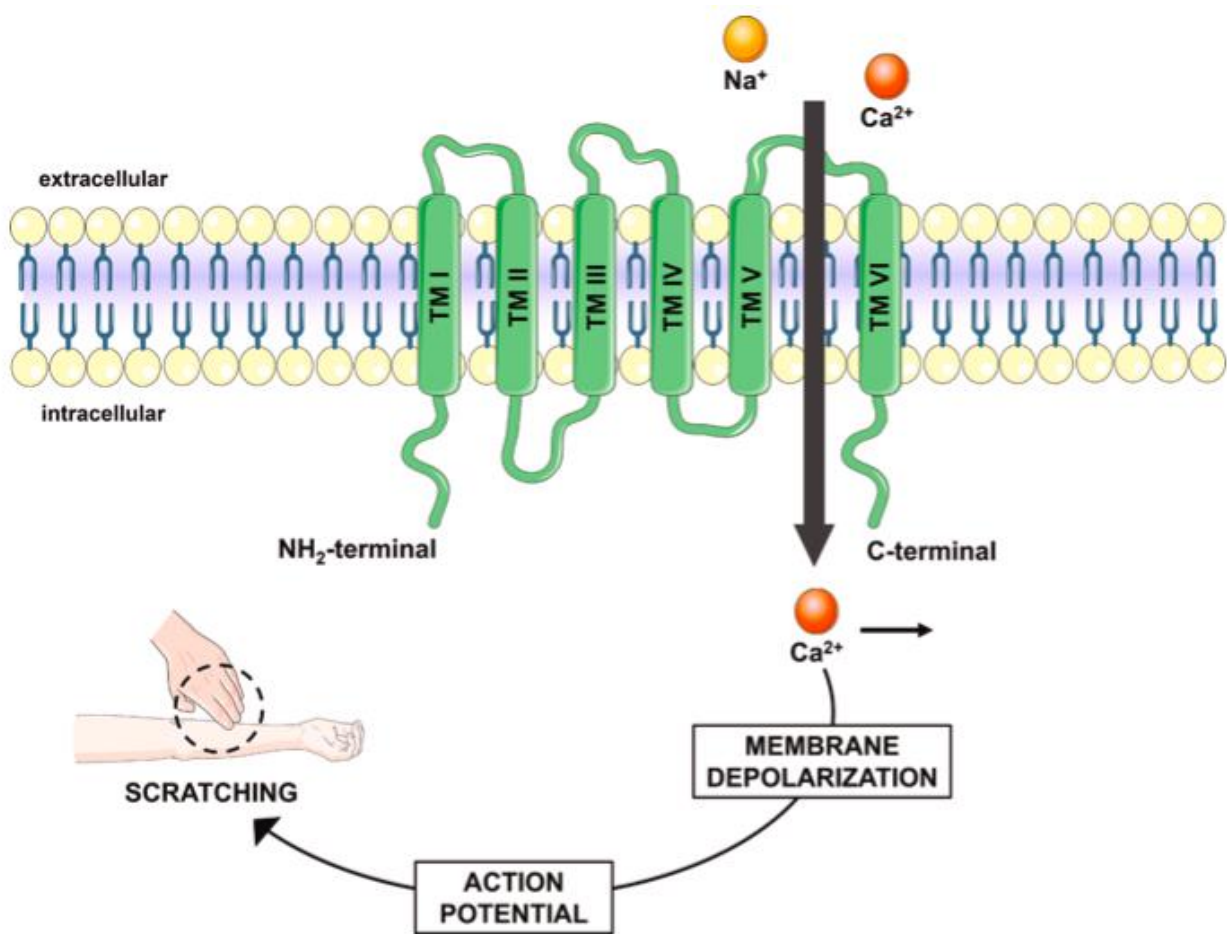
### **Kanal Potensial Reseptor Transien: TRPV1 dan TRPA1**

Kanal TRP adalah kelas saluran kationik yang penting untuk menafsirkan lingkungan di sekitar organisme dengan bertindak sebagai transduser sinyal. Kanal-kanal ini merespons beberapa rangsangan, baik fisik, seperti tekanan, tegangan, tegangan, dan suhu, dan rangsangan kimia, sehingga memungkinkan pintu masuk kation. Pada neuron, aktivasi TRP menghasilkan depolarisasi membran dan mungkin generasi potensial aksi. Dalam sel yang tidak dapat diperlihatkan, aktivasi TRP meningkatkan konsentrasi kalsium secara intraseluler, terlibat dalam beberapa proses, yaitu proliferasi sel, melalui perubahan potensial membran atau konsentrasi kalsium intraseluler. Gen TRP pertama kali dijelaskan dalam lalat buah *Drosophila melanogaster*, di mana lalat mutan menunjukkan respons sementara terhadap cahaya elektroretinogram secara berkelanjutan (A. Samanta, et al. 2018).



Pada manusia, superfamili kanal TRP dibentuk oleh 27 anggota yang dibagi menjadi enam subfamili berdasarkan struktur utama mereka, TRPA (Ankyrin), TRPC (Canonical), TRPM (melastatin), TRPML (muco-lipin), TRPP (Polycystic), dan TRPV (vanilloid). Saluran TRP dibentuk oleh empat subunit dan mungkin

homo- atau heterotetrameric. Setiap subunit berisi enam domain transmembran dengan terminal amino dan karboksi dalam sitoplasma. (Gambar 3) Pori untuk pengesahan ion dibentuk oleh domain transmembran 5 dan 6, bersama dengan loop intervensi (MM Moran, 2018).



Gambar 2. Perspektif kimia obat mengenai representasi skematik pengembangan struktur saluran TRP dan keterlibatannya dalam pruritus. Setiap subunit saluran TRP dibentuk oleh enam domain transmembran (TM), TM I-VI, dan pori untuk perjalanan ion adalah antara TM V (MJ Caterina, 2014)

Setiap sel dalam tubuh manusia mengekspresikan setidaknya satu subtype saluran TRP. Saluran-saluran ini terlibat dalam berbagai fungsi sensorik, seperti rasa sakit, bau, rasa, osmolaritas, dan mekanosensasi. Beberapa penelitian menyoroti peran penting TRPV1 dan

TRPA1 dalam penularan pruritus. TRPA1 tampaknya sangat penting untuk mempromosikan gatal non-histaminergik, dan TRPV1 diasumsikan perlu untuk transmisi pruritus histaminergik dan non-histaminergik. Selain itu, TRPV1 diregulasi dalam berbagai

kondisi yang ditandai oleh pruritus. Pada kulit pruritik Prurigo nodularis, ekspresi TRPV1 meningkat, juga pada kulit dermatitis atopik. Ekspresi TRPA1 juga meningkat pada saraf aferen dermal, sel mast, dan pada kulit yang dialami oleh pasien dermatitis atopik, suatu hal yang tidak ada pada kulit orang sehat. Kanal TRPA1 dan TRPV1 diekspresikan dalam neuron sensorik aferen primer, tetapi juga dalam sel lain, yaitu keratinosit, fibroblas, otot polos, sel mast, sel T, neutrofil, dan makrofag. TRPV1 juga diekspresikan dalam sel-sel dan eosinofil. Keduanya terlibat dengan JAK dan NK1R dalam induksi pruritus. Pruritogen, dalam hal ini SP dan sitokin, dilepaskan mengaktifkan jalur NK1R dan JAK/STAT yang diekspresikan dalam neuron ganglion akar dorsal, masing-masing, yang mengarah ke aktivasi jalur fosfolipase C/TRPV1/TRPA1. Fosforilasi kedua saluran TRP menyebabkan pembukaan saluran ion yang memungkinkan pintu masuk kalsium ke sitoplasma dan, akibatnya, transmisi sinyal gatal ke SSP (Gambar 3). Oleh karena itu, TRPV1 dan TRPA1 adalah target yang menjanjikan untuk pengobatan pruritus nokturnal (A Ruppestein, et al. 2021).

TRPV1 adalah TRPV mamalia pertama yang ditemukan dengan kloning ekspresi dalam pencarian situs aksi farmakologi dari senyawa vanilloid inflamasi capsaicin, yang bertanggung jawab atas rasa panas dalam makanan pedas. Ini adalah saluran kation non-selektif yang disesuaikan dengan banyak pemicu, seperti misalnya vanilloids, capsaicin, suhu lebih tinggi dari 43 °C, dan mediator inflamasi. Meskipun

TRPV1 telah dikaitkan dengan efek proinflamasi, berkembang bukti memperkuat peran anti-inflamasinya. Capsaicin menunjukkan aktivitas analgesik, anti-inflamasi, dan antipruritik karena aktivitas desensitisasi TRPV1. Di sisi lain, aktivitas agonistik capsaicin TRPV1 menginduksi sensasi terbakar yang membatasi kepatuhan pasien terhadap pengobatan dan mencegah penggunaannya dalam kondisi kronis. Menurut para ahli, struktur kristalografi sinar-X TRPV1 diinvestigasi oleh cryomicroscopy elektron. Beberapa kemungkinan situs terfosforilasi penting untuk pengembangan perawatan antipruritik sudah dilaporkan, yakni residu asam amino S800, S502, dan T704. S502 berkontribusi terhadap hipersensitivitas protein kinase (PKC) terhadap capsaicin, T704 untuk hipersensitif yang diinduksi PKC terhadap panas, dan S800 untuk hipersensitivitas yang diinduksi PKC untuk kedua pemicu yang sebelumnya dirujuk sebagai asam. TRPA1 adalah protein TRPA pertama yang diidentifikasi dalam skrining untuk gen downregulasi setelah transformasi onkogenik fibroblas. Gen ini terlibat dalam sensasi dingin dengan suhu lebih rendah dari 17 °C, dan diaktifkan/peka oleh senyawa endogen dan eksogen seperti minyak mustard (allyl isothiocyanate), bawang putih (allicin), dan kayu manis (cinnamaldehyde). Agonis ini secara langsung memodifikasi tiga situs residu sistein, C619, C639, dan C663, yang dapat menjadi target penting untuk senyawa anti-pruritus (B Xie, XY Lie, 2019).



Tindakan menggaruk kulit dialami oleh setiap manusia, khususnya pasien skabies. Namun, ketika gatal lebih sering terjadi di malam hari dianggap sebagai pruritus nocturnal yang membawa ketidaknyamanan ekstrem dan, menurut pasien, dianggap sebagai salah satu gejala yang paling menyedihkan. Gejala ini timbul terutama dalam kondisi skabies karena terapi saat ini tidak memiliki efektivitas pada sebagian orang. Patofisiologi pruritus nocturnal belum sepenuhnya dipahami, tetapi bukti dalam berbagai literatur mengkorelasikan kejadiannya dengan sejumlah target yang terdapat pada kulit, seperti NK1R, JAK, TRPV1 dan TRPA1 channels, karena ekspresi reseptor-reseptor ini begitu tinggi pada lesi kulit pasien yang menderita pruritus nocturnal, bila dibandingkan dengan kulit yang tidak mengalami lesi. Untuk semua target yang disebutkan, inhibitor potensial atau antagonis ditangani dan kebanyakan dari mereka hanya diuji melalui pemberian oral yang sedikit dieksplorasi pada tingkat topikal. Membandingkan tiga target molekuler dan mempertimbangkan pengembangan strategi terapi baru dengan desain berbasis struktur, NK1R tampaknya menjadi yang paling menjanjikan karena temuan baru-baru ini dari struktur kristalografinya. Struktur kristalografi JAK juga telah dipublikasikan; Namun, pengembangan inhibitor JAK selektif tetap menjadi tantangan karena tingginya homologi antara anggota keluarga JAK (MA Richard, et al. 2022). Mengenai saluran TRP, struktur 3D mereka masih belum tercapai untuk menghalangi desain

berbasis struktur senyawa baru atau perubahan yang ada berdasarkan target. Salah satu senyawa yang paling menjanjikan adalah aprepitant antagonis NK1R, yang meskipun belum disetujui untuk pengurangan pruritus nokturnal, boleh digunakan secara oral ketika tidak ada opsi terapi lain yang tersedia. Namun, ini terkait dengan efek samping, yaitu biaya tinggi, dan modulasi CYP, mempotensiasi terjadinya interaksi obat-obat, sesuatu yang bahkan lebih memprihatinkan dalam kondisi kronis. Selain hal ini, hasil yang bertentangan diperoleh mengenai pengaruh rute administrasi pada kemanjuran anti-pruritik. Menggunakan struktur kristalografi reseptor NK1R dimungkinkan untuk merancang senyawa baru dan lebih selektif atau meningkatkan yang sudah ada. Selain itu, komponen lain yang terkait dengan fiskalin, antagonis SP, tanpa penelitian tentang kemanjurannya untuk memperbaiki pruritus nokturnal juga ditangani dan juga akan menguntungkan untuk memperdalam potensinya (P Aggarwal, et al. 2021).

## **KESIMPULAN**

Sebagai kesimpulan, tinjauan patofisiologi pruritus, target molekuler yang mungkin dan masing-masing inhibitor/antagonis dengan potensi untuk memperbaiki penanganan pruritus nokturnal. Patofisiologi pruritus lebih dipahami dan penelitian yang melibatkan target baru sedang banyak berlangsung. Era baru obat anti-pruritus muncul dengan obat terkini yang menargetkan reseptor neuron, tidak hanya molekul kecil, tetapi juga sitokin pemicu gatal

dan antibodi monoklonal.

## REFERENSI

- A. Garrido-Trigo, A. Salas, Molecular structure and function of Janus kinases: implications for the development of inhibitors, *J. Crohns Colitis* 14 (Supplement\_2) (2019). S713-S724.
- A. Ruppenstein, M.M. Limberg, K. Loser, A.E. Kremer, B. Homey, U. Raap, Involvement of Neuro-Immune Interactions in Pruritus With Special Focus on Receptor Expressions, *Front. Med.* 8 (2021) 627985.
- A. Samanta, T.E.T. Hughes, V.Y. Moiseenkova-Bell, Transient receptor potential (TRP) channels, *Subcell. Biochem.* 87 (2018) 141–165.
- B. Xie, X.-Y. Li, Inflammatory mediators causing cutaneous chronic itch in some diseases via transient receptor potential channel subfamily V member 1 and subfamily A member 1, *J. Dermatol.* 46 (3) (2019) 177–185.
- C.J. Menet, L.V. Rompaey, R. Geney, Chapter Four - Advances in the discovery of selective JAK inhibitors, in: G. Lawton, D.R. Witty (Eds.), *Progress in Medicinal Chemistry*, Elsevier, 2013, pp. 153–223.
- J. Fricke, G. Ávila, T. Keller, K. Weller, S. Lau, M. Maurer, T. Zuberbier, T. Keil, Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis, *Allergy* 75 (2) (2020) 423–432.
- J.J. O’Shea, D.M. Schwartz, A.V. Villarino, M. Gadina, I.B. McInnes, A. Laurence, The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention, *Annu. Rev. Med.* 66 (2015) 311–328.
- L.K. Oetjen, M.R. Mack, J. Feng, T.M. Whelan, H. Niu, C.J. Guo, S. Chen, A. et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch, *Cell* 171 (1) (2017) 217–228.e13.
- M. Li, A.U. Rehman, Y. Liu, K. Chen, S. Lu, Chapter Four - Dual roles of ATP-binding site in protein kinases: Orthosteric inhibition and allosteric regulation, in: R. Donev (Ed.), *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Academic Press, 2021, pp. 87–119.
- M. Tominaga, K. Takamori, Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis, *Allergol. Int.* 71 (3) (2022) 265–277.
- M.A. Richard, C. Paul, T. Nijsten, P. Gisondi, C. Salavastru, C. Taieb, M. Trakatelli, L. Puig, A. Stratigos, Prevalence of most common skin diseases in Europe: A population-based study, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 36 (7) (2022) 1088–1096.
- M.J. Caterina, TRP channel cannabinoid receptors in skin sensation, homeostasis, and inflammation, *ACS Chem. Neurosci.* 5 (11) (2014) 1107–1116.
- M.M. Moran, TRP channels as potential drug targets, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 58 (1) (2018) 309–330.
- Martins MS, Almeida IF, Cruz MT, Sousa E. 2023. Chronic pruritus: From

- pathophysiology to drug design. *Biochemical Pharmacology*: 212  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115568>
- Mofiz E, Seemann T, Bahlo M, Holt D, Currie BJ, Fischer K, et al. (2016) Mitochondrial Genome Sequence of the Scabies Mite Provides Insight into the Genetic Diversity of Individual Scabies Infections. *PLoS Negl Trop Dis* 10(2): e0004384. doi:10.1371/journal.pntd.0004384
- P. Aggarwal, J. Choi, N. Sutaria, Y.S. Roh, S. Wongvibulsin, K.A. Williams, A. H. Huang, E. Boozalis, T. Le, R. Chavda, S. Gabriel, S.G. Kwatra, Clinical characteristics and disease burden in prurigo nodularis, *Clin. Exp. Dermatol.* 46 (7) (2021) 1277–1284
- S.Erickson,A.V.Heul,B.S.Kim,Newandemergin gtreatmentsforinflammatory itch, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 126 (1) (2021) 13–20.
- W. Damsky, B.A. King, JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class, *J. Allergy Clin. Immunol.* 76 (4) (2017) 736–744.