

## Inhibitor Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1: Penggunaan Topikal pada Berbagai Dermatitis

Parikesit Muhammad\*,  
Larisa Paramitha  
Wibawa,  
Windy Keumala Budianti,  
Lili Legiawati,  
Sri Linuwih Menaldi,  
Dewi Selvina Rosdiana

Departemen Dermatologi dan  
Venereologi, Fakultas Kedokteran  
Universitas Indonesia, Rumah Sakit  
Umum Pusat Nasional dr. Cipto  
Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

### Abstrak

*Transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1)* berperan penting pada patofisiologi pruritus dan nyeri. Inhibitor TRPV1 dapat mengurangi sensasi gatal dan nyeri dengan cara menghambat sinyal nosiseptif dari serabut saraf perifer ke sistem saraf pusat. Terapi topikal inhibitor TRPV1 juga diduga dapat memperbaiki fungsi sawar kulit. Oleh karena itu, inhibitor TRPV1 dianggap sebagai terapi potensial pada berbagai dermatosis. Dua jenis inhibitor TRPV1 topikal yang saat ini banyak diteliti adalah asivatrep untuk dermatitis atopik dan *trans-4-tert-butylcyclohexanol* untuk berbagai dermatosis terkait kulit sensitif. Penelitian lebih lanjut dengan kualitas yang lebih baik dan jangka panjang diperlukan untuk menilai efikasi dan profil keamanan inhibitor TRPV1.

**Kata Kunci:** dermatosis, inhibitor *transient receptor potential vanilloid type 1*, topikal

## Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Inhibitor: Topical Use in Various Dermatoses

\*Corresponding Author : Parikesit  
Muhammad

Corresponding Email :  
parikesit.dv@gmail.com

Submission date : November 1<sup>st</sup>, 2023

Revision date : April 20<sup>th</sup>, 2024

Accepted date : July 30<sup>th</sup>, 2024

Published date : August 20<sup>th</sup>, 2024

Copyright (c) 2024 Parikesit  
Muhammad\*, Larisa Paramitha  
Wibawa, Windy Keumala Budianti,  
Lili Legiawati, Sri Linuwih Menaldi,  
Dewi Selvina Rosdiana



This work is licensed under a Creative Commons  
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0  
International License.

### Abstract

*Transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1)* plays an important role in the pathophysiology of pruritus and pain. TRPV1 inhibitors can reduce the sensation of itching and pain by blocking nociceptive signals from peripheral nerve fibers to the central nervous system. Topical TRPV1 inhibitors is also thought to improve skin barrier function. Therefore, TRPV1 inhibitors are considered as potential therapy in various dermatoses. Topical TRPV1 inhibitors that are currently being studied are asivatrep for atopic dermatitis and *trans-4-tert-butylcyclohexanol* for various dermatoses associated with sensitive skin. Further studies with better quality and longer duration are needed to assess the efficacy and safety profile of TRPV1 inhibitors.

**Keywords:** dermatoses, transient receptor potential vanilloid type 1 inhibitor, topical

### How to Cite

Muhammad, P., Paramitha Wibawa, L., Keumala Budianti, W., Legiawati, L., Menaldi, S. L., & Rosdiana, D. S. (2024). Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Inhibitors: Topical Use in Various Dermatoses. *Jurnal MedScientiae*, 3(2): 129-138. Available from : <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3179> DOI : <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i2.3179>

## Pendahuluan

Gatal atau pruritus adalah sensasi yang menimbulkan keinginan untuk menggaruk dan merupakan respons normal tubuh yang bersifat protektif terhadap berbagai stimulus. Namun, pruritus kronik dapat terjadi pada berbagai dermatosis misalnya dermatitis atopik (DA) dan psoriasis sehingga berdampak pada kualitas hidup pasien.<sup>1,2</sup> Kulit sensitif adalah kondisi klinis bersifat kronik yang ditandai sensasi gatal, nyeri, tersengat (*stinging*), dan terbakar (*burning*) terutama setelah menggunakan produk kosmetik.<sup>3,4</sup> Kejadian kulit sensitif semakin meningkat seiring dengan meningkatnya penggunaan produk perawatan kulit.<sup>5</sup> Terapi pruritus dan kulit sensitif yang ada saat ini belum memuaskan serta dapat menimbulkan efek samping serius pada pemakaian jangka panjang.<sup>6,7</sup> Hal ini memicu perkembangan terapi baru untuk pruritus dan kulit sensitif, salah satunya dengan target *transient receptor potential vanilloid type 1* (TRPV1).

TRPV1 diekspresikan oleh sel saraf sensoris di kulit dan berperan penting pada penghantaran sinyal nyeri dan gatal dari sel saraf perifer menuju sistem saraf pusat. Aktivasi TRPV1 dapat dipicu oleh berbagai stimulus misalnya suhu panas di atas 43°C dan *capsaicin*.<sup>1,8,9</sup> TRPV1 saat ini diketahui perannya pada patofisiologi berbagai dermatosis antara lain DA, rosacea, dermatitis perioral, *facial dermatitis*, kulit sensitif, dan psoriasis.<sup>1,4,10,11</sup> Inhibitor TRPV1 menunjukkan potensi sebagai terapi berbagai dermatosis yang berkaitan dengan pruritus dan kerusakan sawar kulit.<sup>7,11,12</sup> Saat ini ditemukan dua inhibitor TRPV1 topikal sebagai terapi dermatosis yaitu *Asivatrep* dan *trans-4-tert-butylcyclohexanol* (BCH). Tinjauan pustaka ini membahas peran TRPV1 dan kedua obat topikal tersebut sebagai terapi potensial pada berbagai dermatosis.

## Metodologi

Penelusuran kepustakaan dilakukan pada tanggal 30 Maret 2022 menggunakan tiga basis data jurnal, yaitu *Pubmed*, *Cochrane*, dan *Scopus*. Kata kunci yang digunakan adalah: “TRPV1”, “*topical*”, dan “*dermatoses*” dengan padanannya, yaitu (*TRPV1 inhibitor OR transient receptor potential vanilloid 1*) AND *topical* AND (*dermatoses*) OR (*dermatosis*). Kriteria inklusi yang digunakan yaitu jurnal menggunakan bahasa Inggris dan desain studi uji klinis atau telaah sistematis. Kriteria eksklusi meliputi tinjauan literatur, laporan kasus, dan buku. Terdapat 21 artikel yang diperoleh dan 6 artikel dipilih sesuai kriteria inklusi dan eksklusi untuk dianalisis.

## Hasil dan Pembahasan

### *Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1*

*Transient receptor potential* (TRP) adalah kanal ion nonselektif yang dapat merespons berbagai stimulus eksternal dan internal meliputi perubahan suhu, pH, iritan kimia, mekanik, dan osmotik. Oleh karena itu, TRP terlibat dalam beragam proses fisiologis dan patologis serta menjadi perhatian banyak peneliti. Secara umum TRP dibagi menjadi enam subfamili yaitu *canonical* (TRPC), *ankyrin* (TRPA), *melastatin* (TRPM), *polycystin* (TRPP), *mucoipin* (TRPML), dan *vanilloid* (TRPV). Subfamili TRPV terdiri atas TRPV1 sampai TRPV4. TRPV1 adalah jenis TRP yang paling dikenal dan berperan penting pada patogenesis berbagai dermatosis khususnya yang berkaitan dengan pruritus dan inflamasi.<sup>18</sup>

TRPV1 banyak diekspresikan oleh sistem saraf tepi khususnya serabut saraf C dan A $\delta$ .<sup>1,9</sup> Berbagai stimulus dapat memicu aktivasi TRPV1 antara lain suhu panas di atas 43°C, *capsaicin*, dan zat yang bersifat asam. Aktivasi TRPV1 menyebabkan kalsium masuk ke dalam sel dan memicu pelepasan prostaglandin E2 (PGE2), leukotrien B4 (LTB4), dan substansi P yang menimbulkan sensasi nyeri, gatal, dan terbakar.<sup>19–</sup>

<sup>21</sup> TRPV1 berperan penting pada penghantaran sinyal nyeri dan gatal dari sel saraf perifer menuju sistem saraf pusat.<sup>9</sup> Interleukin 31 (IL-31) adalah sitokin yang dihasilkan sel *T helper 2* (Th2) dan merupakan penanda inflamasi pada DA. Aktivasi reseptor IL-31 dapat menimbulkan sensasi pruritus melalui jalur TRPV1 sehingga terapi target TRPV1 banyak diteliti untuk terapi DA.<sup>1</sup> Berbagai agonis dan inhibitor TRPV1 tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Penelusuran Literatur

Penulis	Intervensi	Subjek	Lama Penelitian	Metode	Hasil
Lee <i>et al.</i> (2019) <sup>13</sup>	Krim <i>Asivatrep</i> 0,1%, 0,3%, dan 1% 2 kali sehari	194 pasien dermatitis atopik ringan hingga sedang	8 minggu	<i>Phase IIb, randomized, double-blind, multicentre, vehicle-controlled trial</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Asivatrep</i> 1%: 57,45% subjek mencapai skor IGA<sup>a</sup> 0 atau 1 pada minggu ke-8 (p&lt;0,001 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• <i>Asivatrep</i> 0,3%: 38,3% subjek mencapai skor IGA 0 atau 1 pada minggu ke-8 (p=0,0087 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• <i>Asivatrep</i> 0,1%: 42,55% subjek mencapai skor IGA 0 atau 1 pada minggu ke-8 (p=0,0025 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• Tidak ada subjek yang mengalami efek samping yang bermakna</li> <li>• 36% subjek mencapai skor IGA 0 atau 1 pada minggu ke-8 (p&lt;0,001 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• Penurunan rerata persentase skor EASI<sup>b</sup> sebesar 44,3% pada minggu ke-8 (p&lt;0,001 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• Perbaikan EASI hingga 50%, 75%, dan 90% pada 50,3%, 23,5%, dan 9,8% subjek secara berurutan, pada minggu ke-8 (p=0,001, p=0,03, dan p=0,046 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• Perbaikan VAS<sup>c</sup> gatal sebesar 2,3±2,4 pada minggu ke-8 (p=0,018 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• <i>Adverse event</i>: nasofaringitis (2,6% subjek), urtikaria (1,3% subjek), dan burning (1,3% subjek). Tidak ada perbedaan bermakna antara kejadian <i>adverse event</i> pada kelompok <i>Asivatrep</i> dan <i>Vehikulum</i> (p=0,06)</li> </ul>
Park <i>et al.</i> (2022) <sup>7</sup>	Krim <i>Asivatrep</i> 1%	240 pasien dermatitis atopik ringan hingga sedang	8 minggu	<i>Phase 3 double-blind, vehicle-controlled trial</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perbaikan VAS nyeri menjadi 1,92±1,78 setelah 2 menit (p&lt;0,001 vs <i>Vehikulum</i>), 0,81±0,84 setelah 10 menit (p&lt;0,0001 vs <i>Vehikulum</i>), dan 0,38±0,62 setelah 15 menit (p&lt;0,0001 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• Tidak ada subjek yang dilaporkan mengalami efek samping</li> <li>• Kejadian iritasi akibat retinol pada kelompok BCH (21,3%) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (62,4%) (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan bermakna pada eritema, telangiectasia, dan <i>tactile roughness</i> setelah 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,01)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat penurunan skor PODSI<sup>e</sup>, NRS10<sup>f</sup>, dan IKHD<sup>g</sup> yang bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• TEWL<sup>h</sup> menurun secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p=0,028)</li> <li>• Hidrasi kulit meningkat secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan eritema, edema, dan skuama pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Hidrasi kulit (<i>skin capacitance</i>) meningkat secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• TEWL menurun secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Kelompok kontrol (krim triamsinolon asetonid 0,2%) menunjukkan perbaikan gejala gatal, nyeri, rasa terbakar (<i>burning</i>), kesemutan (<i>tingling</i>), dan eritema yang bermakna dibandingkan dengan kelompok krim BCH 0,19% pada minggu ke-2 (p&lt;0,001)</li> </ul>
Sulzberger <i>et al.</i> (2016) <sup>14</sup>	Serum BCH <sup>d</sup>	24 pasien dengan kulit sensitif	1 hari	<i>Split face, single blind, randomized controlled trial</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perbaikan VAS nyeri menjadi 1,92±1,78 setelah 2 menit (p&lt;0,001 vs <i>Vehikulum</i>), 0,81±0,84 setelah 10 menit (p&lt;0,0001 vs <i>Vehikulum</i>), dan 0,38±0,62 setelah 15 menit (p&lt;0,0001 vs <i>Vehikulum</i>)</li> <li>• Tidak ada subjek yang dilaporkan mengalami efek samping</li> <li>• Kejadian iritasi akibat retinol pada kelompok BCH (21,3%) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (62,4%) (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan bermakna pada eritema, telangiectasia, dan <i>tactile roughness</i> setelah 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,01)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat penurunan skor PODSI<sup>e</sup>, NRS10<sup>f</sup>, dan IKHD<sup>g</sup> yang bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• TEWL<sup>h</sup> menurun secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p=0,028)</li> <li>• Hidrasi kulit meningkat secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan eritema, edema, dan skuama pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Hidrasi kulit (<i>skin capacitance</i>) meningkat secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• TEWL menurun secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Kelompok kontrol (krim triamsinolon asetonid 0,2%) menunjukkan perbaikan gejala gatal, nyeri, rasa terbakar (<i>burning</i>), kesemutan (<i>tingling</i>), dan eritema yang bermakna dibandingkan dengan kelompok krim BCH 0,19% pada minggu ke-2 (p&lt;0,001)</li> </ul>
Kang <i>et al.</i> (2021) <sup>15</sup>	Krim BCH 0,7%	264 pasien dengan kulit sensitif	7 hari	<i>Single blind, randomized controlled trial</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak ada subjek yang dilaporkan mengalami efek samping</li> <li>• Kejadian iritasi akibat retinol pada kelompok BCH (21,3%) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (62,4%) (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan bermakna pada eritema, telangiectasia, dan <i>tactile roughness</i> setelah 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,01)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat penurunan skor PODSI<sup>e</sup>, NRS10<sup>f</sup>, dan IKHD<sup>g</sup> yang bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• TEWL<sup>h</sup> menurun secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p=0,028)</li> <li>• Hidrasi kulit meningkat secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan eritema, edema, dan skuama pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Hidrasi kulit (<i>skin capacitance</i>) meningkat secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• TEWL menurun secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Kelompok kontrol (krim triamsinolon asetonid 0,2%) menunjukkan perbaikan gejala gatal, nyeri, rasa terbakar (<i>burning</i>), kesemutan (<i>tingling</i>), dan eritema yang bermakna dibandingkan dengan kelompok krim BCH 0,19% pada minggu ke-2 (p&lt;0,001)</li> </ul>
Schoelermann <i>et al.</i> (2016) <sup>16</sup>	Krim dan losion BCH	32 pasien rosasea	8 minggu	<i>Non-randomized uncontrolled trial</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak ada subjek yang dilaporkan mengalami efek samping</li> <li>• Kejadian iritasi akibat retinol pada kelompok BCH (21,3%) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (62,4%) (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan bermakna pada eritema, telangiectasia, dan <i>tactile roughness</i> setelah 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,01)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat penurunan skor PODSI<sup>e</sup>, NRS10<sup>f</sup>, dan IKHD<sup>g</sup> yang bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• TEWL<sup>h</sup> menurun secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p=0,028)</li> <li>• Hidrasi kulit meningkat secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan eritema, edema, dan skuama pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Hidrasi kulit (<i>skin capacitance</i>) meningkat secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• TEWL menurun secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Kelompok kontrol (krim triamsinolon asetonid 0,2%) menunjukkan perbaikan gejala gatal, nyeri, rasa terbakar (<i>burning</i>), kesemutan (<i>tingling</i>), dan eritema yang bermakna dibandingkan dengan kelompok krim BCH 0,19% pada minggu ke-2 (p&lt;0,001)</li> </ul>
Srouf <i>et al.</i> (2020) <sup>11</sup>	Krim BCH	48 pasien dermatitis perioral	8 minggu	<i>Non-randomized uncontrolled trial</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak ada subjek yang dilaporkan mengalami efek samping</li> <li>• Kejadian iritasi akibat retinol pada kelompok BCH (21,3%) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (62,4%) (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan bermakna pada eritema, telangiectasia, dan <i>tactile roughness</i> setelah 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,01)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat penurunan skor PODSI<sup>e</sup>, NRS10<sup>f</sup>, dan IKHD<sup>g</sup> yang bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• TEWL<sup>h</sup> menurun secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p=0,028)</li> <li>• Hidrasi kulit meningkat secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan eritema, edema, dan skuama pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Hidrasi kulit (<i>skin capacitance</i>) meningkat secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• TEWL menurun secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Kelompok kontrol (krim triamsinolon asetonid 0,2%) menunjukkan perbaikan gejala gatal, nyeri, rasa terbakar (<i>burning</i>), kesemutan (<i>tingling</i>), dan eritema yang bermakna dibandingkan dengan kelompok krim BCH 0,19% pada minggu ke-2 (p&lt;0,001)</li> </ul>
Boonchai <i>et al.</i> (2018) <sup>17</sup>	Krim BCH 0,19%	80 pasien <i>facial dermatitis</i>	4 minggu	<i>Single blind, randomized clinical trial</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak ada subjek yang dilaporkan mengalami efek samping</li> <li>• Kejadian iritasi akibat retinol pada kelompok BCH (21,3%) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (62,4%) (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan bermakna pada eritema, telangiectasia, dan <i>tactile roughness</i> setelah 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,01)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat penurunan skor PODSI<sup>e</sup>, NRS10<sup>f</sup>, dan IKHD<sup>g</sup> yang bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• TEWL<sup>h</sup> menurun secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 8 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p=0,028)</li> <li>• Hidrasi kulit meningkat secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama 4 minggu dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,001)</li> <li>• Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan</li> <li>• Terdapat perbaikan eritema, edema, dan skuama pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Hidrasi kulit (<i>skin capacitance</i>) meningkat secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• TEWL menurun secara bermakna pada minggu ke-2 dan ke-4 dibandingkan dengan <i>baseline</i> (p&lt;0,05)</li> <li>• Kelompok kontrol (krim triamsinolon asetonid 0,2%) menunjukkan perbaikan gejala gatal, nyeri, rasa terbakar (<i>burning</i>), kesemutan (<i>tingling</i>), dan eritema yang bermakna dibandingkan dengan kelompok krim BCH 0,19% pada minggu ke-2 (p&lt;0,001)</li> </ul>

<sup>a</sup>IGA=Investigator's Global Assessment, <sup>b</sup>EASI=Eczema Area and Severity Index, <sup>c</sup>VAS= Visual Analog Scale, <sup>d</sup>BCH = trans-4-tert-butylcyclohexanol, <sup>e</sup>PODSI = Perioral Dermatitis Severity Index, <sup>f</sup>NRS10 = Subjective POD severity numeral rating scale, <sup>g</sup>IKHD = Indeks Kualitas Hidup Dermatologi, <sup>h</sup>TEWL = Transepidermal Water Loss

Tabel 2. Berbagai agonis dan inhibitor transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1)\*

Faktor	Jalur Aktivasi
Agonis eksogen:	Aktivasi langsung:
Suhu panas di atas 43°C	- <i>Inward current</i>
Proton (pH kurang dari 5,9)	- Peningkatan kalsium intraselular
Ultraviolet	- Pelepasan neuropeptida
Vanilloid:	- Pelepasan mediator inflamasi
- Olvanil	
- Resiniferatoxin	
- Camphor	
- Piperin	
- <i>Capsaicin</i>	
Agonis endogen:	Aktivasi langsung:
Anandamide	- <i>Inward current</i>
Metabolit asam arakidonat	- Peningkatan kalsium intraselular
	- Pelepasan neuropeptida
	- Pelepasan mediator inflamasi
Diasilgliserol	Fosforilasi TRPV1
$Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent kinase II	
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	Ikatan dengan <i>extracellular leaflet</i>
Inhibitor:	Defosforilasi TRPV1 ( <i>iCa<sup>2+</sup>-dependent</i> )
Kalsineurin	Ikatan dengan <i>intracellular leaflet</i>
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	Inhibitor kompetitif <i>capsaicin</i>
Capsazepine	
SB-705498	
Asivatrep	
ABT-102	Inhibisi langsung
V116517	
AMG-9810	
<i>Trans-4-tert-butylcyclohexanol</i>	
AZD1386	Belum diketahui
SAF312	
Tivanisiran	Penurunan ekspresi TRPV1

\*Dikutip dengan modifikasi dari kepustakaan No. 14 dan 16

TRPV1 terdapat pada membran sel dan terdiri atas empat subunit. Tiap subunit TRPV1 terdiri atas enam domain transmembran dengan celah di antara segmen lima dan enam. Ujung N dan C terletak di dalam sel dan berinteraksi dengan *capsaicin* dan fosfatase. N-terminus mengandung enam *ankryn repeat* yang disebut *ankryn repeat domain of TRPV1* (TRPV1-ARD) atau *calmodulin binding site*. C-terminus mengandung TRP box dan *calmodulin binding site*, yang berperan dalam stabilitas dan fungsi TRPV1.<sup>22</sup>

Pruritus terjadi akibat interaksi kompleks antara kulit, sistem imunitas, dan sistem saraf. Pruritogen histamin dan non-histaminergik antara lain protease, sitokin, dan kemokin akan mengaktifasi reseptor di serabut saraf C. Saraf histaminergik mengekspresikan reseptor histamin tipe satu (H1R) dan tipe empat (H4R) dan berperan pada patofisiologi pruritus akut. Saraf nonhistaminergik merespons berbagai pruritogen selain histamin dan terlibat pada patofisiologi pruritus kronis. Sebagian besar reseptor tersebut adalah *G protein-coupled receptor* (GPCR). GPCR memicu terbukanya kanal ion terutama TRPV1, *transient receptor potential ankryn 1* (TRPA1), dan *voltage-gated sodium channel* ( $Na_v$ s) yang kemudian membentuk potensial aksi.<sup>23</sup> Sensasi

gatal yang dihantarkan oleh serabut saraf C bersinaps pada korda spinalis dan selanjutnya dihantarkan melalui traktus spinotalamikus menuju ke otak.<sup>24</sup>

TRPV1 banyak terdapat pada ujung saraf nosiseptif sehingga diduga TRPV1 diduga berperan penting dalam penghantaran sensasi nyeri, tersengat, dan terbakar yang menjadi tanda kulit sensitif.<sup>4,25</sup> Aktivasi TRPV1 membentuk potensial aksi dan memicu pelepasan berbagai neuropeptida proinflamasi antara lain *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dan substansi P.<sup>21</sup> Sensasi nyeri dihantarkan oleh serabut saraf A $\delta$  dan C menuju kornu dorsalis medula spinalis kemudian dilanjutkan ke otak.<sup>26</sup>

### Efek Agonis TRPV1

Sebagian besar agonis TRPV1 digunakan sebagai penghilang rasa nyeri. *Capsaicin* dan resiniferatoxin (RTX) dapat menyebabkan desensitisasi sel saraf dan meredakan inflamasi neurogenik.<sup>22</sup> Efek analgesik *capsaicin* berdasarkan pada eksitasi selektif yang menyebabkan desensitisasi TRPV1 pada serabut saraf yang berperan pada patofisiologi pruritus dan nyeri. *Capsaicin* topikal (*patch*) delapan persen digunakan untuk meredakan nyeri pada neuropati

diabetik serta neuropati perifer yang berkaitan dengan kemoterapi dan sindrom hipereosinofilia. Injeksi *capsaicin* secara intraartikular digunakan untuk meredakan nyeri pada osteoarthritis. Meskipun penggunaan *capsaicin* topikal sudah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai terapi nyeri neuropati namun penggunaan jangka panjang dapat menurunkan kepekaan kulit terhadap stimulus berbahaya misalnya suhu panas yang tinggi. Selain itu proses desensitisasi TRPV1 oleh *capsaicin* didahului oleh rasa nyeri yang sering tidak dapat diterima oleh sebagian pasien dewasa dan anak.<sup>9</sup>

### Efek Inhibitor TRPV1

Inhibitor TRPV1 menurunkan rasa gatal dan nyeri dengan cara menghambat penghantaran sinyal dari perifer menuju sistem saraf pusat. *Capsazepine* adalah inhibitor TRPV1 yang pertama kali ditemukan. *Capsazepine* bersifat tidak stabil sehingga pengembangannya sebagai obat tidak dilanjutkan.<sup>27</sup> Terdapat beberapa inhibitor TRPV1 sistemik yang sudah melalui uji klinis yaitu, ABT-102, AZD1386, V116517, dan SB-705498. ABT-102, AZD1386, dan V116517 dilaporkan dapat menyebabkan efek samping yang serius yaitu hipertermia (di atas 40°C) dan hipotermia.<sup>9,28</sup> Sedangkan SB-705498 merupakan inhibitor TRPV1 sistemik yang efektif dan lebih aman untuk meredakan nyeri namun penggunaannya masih dalam tahap penelitian. Oleh karena itu, efikasi dan keamanan penggunaan inhibitor TRPV1 sistemik perlu diteliti lebih lanjut.

### Penggunaan Topikal pada Berbagai Dermatosi

Aplikasi inhibitor TRPV1 secara topikal diduga lebih aman dibandingkan dengan inhibitor TRPV1 sistemik dan tidak menyebabkan efek samping berupa hipertermia atau hipotermia. Sebuah uji praklinis *in vivo* menunjukkan bahwa aplikasi inhibitor TRPV1 topikal AMG-9810 meningkatkan ekspresi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan aktivasi jalur sinyal EGF/Akt/mTOR. Proses tersebut memicu proliferasi sel sehingga penggunaan inhibitor TRPV1 jangka panjang diduga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker.<sup>29</sup> Namun, penelitian terbaru secara *in vivo* dan uji terhadap hewan menunjukkan aplikasi topikal inhibitor TRPV1, yaitu AMG-9810 dan *asivatrep* tidak berhubungan dengan peningkatan proliferasi sel dan ekspresi protein pada jalur sinyal EGF/Akt/mTOR.<sup>30</sup>

Saat ini ada empat inhibitor TRPV1 topikal yang sudah melalui uji klinis yaitu *asivatrep*, BCH, SAF312, dan *tivanisiran*.<sup>1,11,21</sup> *Asivatrep* saat ini diteliti penggunaannya sebagai terapi DA. BCH

terdapat pada beberapa produk perawatan kulit dan digunakan sebagai terapi berbagai dermatosis yang berkaitan dengan kulit sensitif antara lain rosacea, dermatitis perioral, dan *facial dermatitis*. SAF312 digunakan sebagai antinyeri pada mata sedangkan *tivanisiran* digunakan sebagai terapi *dry eye disease*.<sup>21</sup> Pembahasan selanjutnya akan dibatasi pada inhibitor TRPV1 topikal yang sudah melalui uji klinis dan digunakan sebagai terapi dermatosis.

### Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik (DA) merupakan peradangan kulit yang bersifat kronis berulang disertai rasa gatal, timbul pada tempat predileksi tertentu, dan berhubungan dengan penyakit atopi lainnya, misalnya rinitis alergi dan asma bronkial.<sup>6</sup> Terapi topikal yang sudah disetujui FDA untuk pengobatan DA antara lain kortikosteroid topikal dan inhibitor kalsineurin topikal (IKT), namun pemakaian jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang bermakna. Oleh karena itu, diperlukan terapi baru yang efektif dan lebih aman digunakan untuk jangka panjang dibandingkan dengan terapi DA yang sudah ada saat ini.

TRPV1 terlibat dalam patogenesis inflamasi dan penghantaran sinyal pruritus pada pasien DA. TRPV1 lebih banyak diekspresikan pada lesi kulit DA dibandingkan dengan kulit normal. Aktivasi TRPV1 menyebabkan pelepasan molekul yang memicu peradangan dan pruritus.<sup>7</sup> Sinyal pruritus histaminergik dihantarkan melalui TRPV1 pada serabut saraf C di kulit yang bergantung pada mekanisme fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) dan *12-lipoxygenase* (LO). Sinyal pruritus yang dipicu IL-31 (faktor penting pada DA) dihantarkan ke sel yang mengekspresikan TRPV1 dan IL-31R $\alpha$  di akar ganglion dorsalis/*dorsal root ganglion*. Hal ini menjadi dasar penelitian inhibitor TRPV1 sebagai obat antipruritus pada DA. Selain itu, inhibisi TRPV1 juga diduga dapat memperbaiki fungsi sawar kulit. Inhibitor TRPV1 memicu produksi *filaggrin*, *loricrin*, dan *neutral lipid* oleh keratinosit. Restorasi komponen *cornified cell envelope* tersebut mengembalikan fungsi sawar kulit dan menurunkan *transepidermal water loss* (TEWL).<sup>8</sup> Oleh karena itu, inhibitor TRPV1 dianggap sebagai terapi potensial pada DA.

*Asivatrep* adalah inhibitor TRPV1 topikal yang diteliti untuk pengobatan DA ringan hingga sedang. Uji praklinis pada tikus menunjukkan bahwa *Asivatrep* bersifat nonkarsinogenik dan efektif menekan inflamasi.<sup>30-32</sup> Uji klinis fase dua pada pasien dewasa dengan DA ringan hingga sedang selama delapan minggu menunjukkan bahwa krim *asivatrep* satu persen efektif dalam mengurangi gejala dan tanda DA dibandingkan dengan plasebo.<sup>13,33</sup> Uji klinis fase tiga, yang



disponsori oleh *Amorepacific*, dilakukan pada 240 pasien usia dua belas tahun ke atas dengan DA ringan hingga sedang selama delapan minggu. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa krim *Asivatrep* satu persen efektif dalam mengurangi gejala dan tanda DA dibandingkan dengan plasebo. Gejala dan tanda DA dinilai dengan *Investigator's Global Assessment (IGA) score* (nol sampai enam), *Eczema Area and Severity Index (EASI) score* (nol sampai 72), dan *Visual Analog Scale (VAS) pruritus* (nol sampai sepuluh). Jumlah pasien DA yang mencapai *end point (IGA score nol atau satu)* lebih banyak pada kelompok *asivatrep* dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,001$ ). Terdapat perbedaan bermakna penurunan rerata *EASI score* antara kelompok *Asivatrep* (44,3%) dan kontrol (21,4%). Penurunan VAS pruritus lebih besar pada kelompok *Asivatrep* ( $2,3 \pm 2,4$ ) dibandingkan dengan kontrol ( $1,5 \pm 2,4$ ) ( $p = 0,018$ ). *Adverse event* yang paling sering terjadi adalah nasofaringitis (2,6%), urtikaria (1,3%), dan *burning* (1,3%). Tidak ada perbedaan bermakna antara kejadian *adverse event* pada kelompok *Asivatrep* dan kontrol ( $p = 0,06$ ). Aplikasi krim *Asivatrep* tidak menyebabkan efek samping yang serius, namun diperlukan studi lebih lanjut untuk menilai efikasi dan keamanan penggunaan krim *asivatrep* dalam jangka panjang.<sup>7</sup>

#### **Trans-4-tert-butylcyclohexanol (BCH)**

BCH adalah inhibitor TRPV1 topikal dalam sediaan losion, krim, dan serum yang terdapat pada produk perawatan kulit. BCH digunakan untuk meredakan gejala kulit sensitif yang berkaitan dengan hiperaktivitas TRPV1. BCH juga digunakan sebagai zat aktif untuk mengurangi efek samping akibat retinol. Bentuk ester BCH yaitu *4-tert-butylcyclohexyl acetate*, sudah lama dikenal sebagai bahan pewangi dengan aroma kayu (*woody*) dan dapat ditemukan antara lain pada produk parfum, kosmetik, dan sabun.<sup>34</sup> Pembahasan selanjutnya akan dibatasi pada peran BCH sebagai terapi berbagai dermatosis yang sudah melalui uji klinis.

#### **Kulit Sensitif**

Kulit sensitif merupakan keluhan yang relatif baru pada populasi tertentu yang melaporkan terdapat keluhan sensorik yang lebih intens dan lebih sering dibandingkan dengan populasi normal terutama setelah menggunakan produk kosmetik.<sup>3</sup> Patofisiologi kulit sensitif belum sepenuhnya diketahui namun terdapat hubungan antara kerusakan sawar kulit dengan kulit sensitif. Persepsi sensoris yang dikeluhkan pasien dengan kulit sensitif mungkin disebabkan hilangnya perlindungan pada ujung saraf kutan karena

kerusakan sawar kulit serta hiperaktivitas saraf sensoris kutan khususnya serabut saraf C dan A $\delta$ . Kanal ion TRP banyak terdapat di serabut saraf C dan berperan penting pada patofisiologi kulit sensitif. TRP dapat diaktifkan oleh berbagai stimulus pemicu kulit sensitif misalnya radiasi UV, suhu dingin, panas, dan polusi udara. Aktivasi TRPV1 di keratinosit menyebabkan influx kalsium dan apoptosis sehingga stimulasi TRPV1 diduga dapat menghambat perbaikan sawar kulit.<sup>4</sup>

Tata laksana kulit sensitif belum memiliki panduan yang jelas namun pemilihan regimen produk perawatan kulit yang tepat dan penghentian bahan iritatif menjadi prioritas utama.<sup>5</sup> Beberapa zat yang terkandung dalam produk perawatan kulit antara lain retinoid dan *phenoxyethanol* dapat memicu timbulnya gejala pada pasien dengan kulit sensitif. Retinoid dapat memicu aktivasi TRPV1 dan menyebabkan hipersensitivitas sensoris.<sup>35</sup> *Phenoxyethanol* adalah bahan pengawet yang banyak digunakan pada produk perawatan kulit dan diduga dapat memicu gejala kulit sensitif melalui aktivasi TRPV1.<sup>20</sup>

Sebuah penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa BCH dapat menghambat aktivasi TRPV1 dan mengurangi pelepasan CGRP. Sebuah uji klinis acak terkontrol, *single blind, split face*, pada 24 subjek menunjukkan bahwa terapi topikal BCH dapat mengurangi gejala *stinging* dan *burning* yang dipicu oleh *capsaicin* topikal secara bermakna. Gejala *stinging* dan *burning* dinilai dengan VAS nyeri (0 sampai 10). Penurunan VAS nyeri lebih besar pada kelompok BCH dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,01$ ).<sup>14</sup> Sebuah uji klinis pada 264 orang menunjukkan bahwa aplikasi topikal BCH 0,7% dapat menurunkan gejala iritasi akibat retinol antara lain *stinging*, *burning*, dan deskuamasi. Kejadian iritasi akibat retinol pada kelompok BCH (21,3%) lebih rendah dibandingkan dengan kontrol (62,4%) ( $p < 0,001$ ). Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan.<sup>15</sup> Produk perawatan kulit yang mengandung BCH mungkin dapat menjadi terapi yang efektif bagi pasien dengan kulit sensitif.

#### **Rosasea**

Rosasea adalah penyakit peradangan kulit kronis terutama pada area sentrofasial. Patofisiologi rosasea belum banyak diketahui namun terdapat predisposisi genetik dan faktor pemicu yang menyebabkan disregulasi sistem imun dan neurovaskular.<sup>36</sup> Rosasea berkaitan dengan vasodilatasi dan peningkatan aktivasi TRPV1.<sup>37</sup> Faktor pemicu rosasea yang diduga dapat mengaktifkan TRPV1 meliputi stres emosional, suhu panas, olahraga berat, konsumsi alkohol, dan makanan pedas. Aktivasi TRP meningkatkan kalsium intraseluler dan pelepasan

neuropeptida misalnya SP, *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), adrenomodulin, *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) dan adenosine triphosphate (ATP) dari sel saraf kutan. Aktivasi TRP juga memicu pelepasan ET-1 dan IL-6 dari keratinosit. Proses tersebut memicu peningkatan vasodilatasi (*flushing*) permeabilitas vaskular (edema), atau aliran darah dan peradangan. Aktivasi TRPVA1, TRPV1, dan TRPV4 juga diketahui dapat menimbulkan sensasi terbakar (*burning*).<sup>36</sup>

Pasien rosasea seringkali mengeluhkan kulit sensitif terhadap kosmetik atau produk perawatan kulit yang dapat memicu atau memperparah eritema dan inflamasi. Pemilihan produk perawatan kulit yang tidak mengiritasi kulit sangat penting bagi pasien rosasea.<sup>16</sup> BCH adalah inhibitor TRPV1 topikal dalam sediaan losion atau krim yang terdapat pada produk perawatan kulit dan dapat mengurangi gejala dan tanda rosasea antara lain eritema, telangiectasia, dan kekasaran kulit. Kondisi kulit pasien rosasea menunjukkan sebaran perivaskular, vasodilatasi, dan peningkatan aktivasi reseptor *capsaicin* yaitu TRPV1. Sebuah uji *in vitro* menunjukkan bahwa BCH dapat menghambat aktivasi TRPV1 yang dipicu *capsaicin*.<sup>10</sup> Sebuah uji klinis *open-label*, tanpa kontrol, terhadap 32 pasien rosasea tipe I menunjukkan penurunan tanda klinis rosasea setelah menggunakan produk perawatan kulit (*skincare*) yang mengandung BCH dan *licochalcone A* selama delapan minggu. Terdapat perbaikan bermakna pada eritema, telangiectasia, dan *tactile roughness* setelah delapan minggu penggunaan *skincare* dibandingkan dengan *baseline* ( $p < 0,01$ ). Tidak ada kejadian *burning*, *tingling*, dan rasa gatal yang bermakna setelah pemakaian *skincare* selama delapan minggu dibandingkan dengan *baseline*. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan.<sup>16</sup> Produk perawatan kulit yang mengandung BCH mungkin dapat menjadi terapi yang efektif bagi pasien rosasea.

### Dermatitis Perioral

Dermatitis perioral adalah dermatosis dengan pola reaksi kulit tertentu berupa eritema dan papul yang umumnya mengenai area perioral, perinasal, atau periokular. Dermatitis perioral berhubungan dengan pemakaian produk perawatan kulit yang berlebihan, kerusakan sawar kulit, peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL), riwayat atopi, dan pemakaian kortikosteroid topikal poten.<sup>11,38</sup> Patogenesis dermatitis perioral belum diketahui namun diduga berkaitan dengan kulit sensitif dan aktivasi TRPV1.<sup>11</sup> Sebagian ahli berpendapat bahwa dermatitis perioral merupakan

variasi rosasea karena terdapat keterlibatan mata dan hasil pemeriksaan histologi yang menyerupai rosasea.<sup>39</sup> Tata laksana dermatitis perioral meliputi pemberian antiinflamasi topikal dan antibiotik sistemik serta penghentian aplikasi obat topikal dan kosmetik.<sup>40</sup> Namun, tata laksana yang ada saat ini belum memberikan hasil yang optimal sehingga memicu penelitian terapi baru untuk dermatitis perioral, salah satunya dengan target TRPV1.

Sebuah uji klinis *open-label*, tanpa kontrol, terhadap 48 pasien dermatitis perioral menunjukkan bahwa aplikasi krim yang mengandung BCH (*Eucerin UltraSENSITIVE®*) dua kali sehari selama delapan minggu dapat mengurangi gejala dermatitis perioral dan memperbaiki sawar kulit. Gejala dan tanda klinis dermatitis perioral dinilai dengan *perioral dermatitis severity index* (PODSI) (nol sampai sembilan), *subjective POD severity numeral rating scale* (NRS10) (nol sampai sepuluh), dan indeks kualitas hidup dermatologi (IKHD) (nol sampai tiga puluh). Parameter fisiologi sawar kulit dinilai antara lain dengan TEWL dan hidrasi stratum korneum. Terdapat penurunan skor PODSI, NRS10, dan IKHD yang bermakna setelah aplikasi krim BCH selama empat minggu dibandingkan dengan *baseline* ( $p < 0,001$ ). TEWL menurun secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama delapan minggu dibandingkan dengan *baseline* ( $p = 0,028$ ). Hidrasi kulit meningkat secara bermakna setelah aplikasi krim BCH selama empat minggu dibandingkan dengan *baseline* ( $p < 0,001$ ). *Adverse event* yang paling sering dilaporkan adalah perburukan nyeri dan eritema lesi pada minggu pertama pengobatan. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan.<sup>11</sup> Krim yang mengandung BCH mungkin dapat menjadi terapi yang efektif bagi pasien dermatitis perioral.

### Facial Dermatitis

*Facial dermatitis* adalah kondisi kulit yang disebabkan oleh beberapa dermatosis meliputi dermatitis seboroik (DS), dermatitis kontak alergi (DKA), dermatitis kontak iritan (DKI), DA, dan dermatitis fotosensitif yang ditandai oleh eritema, kulit kering, skuama, dan edema serta gejala sensoris meliputi pruritus, nyeri tajam (*smarting*), kesemutan (*tingling*), dan rasa terbakar.<sup>17</sup> Kondisi tersebut berkaitan dengan kerusakan sawar kulit dan peningkatan respons saraf melalui TRPV1.<sup>41,42</sup> Perjalanan penyakit *facial dermatitis* dapat berlangsung secara kronis. Kortikosteroid topikal adalah terapi yang efektif pada *facial dermatitis* namun pemakaian dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping berupa atrofi kulit, akne, telangiectasia, dan hipopigmentasi. Oleh karena itu, pelembap dengan kandungan

antiinflamasi dianggap lebih aman untuk pemakaian jangka panjang.

Sebuah uji klinis acak terkontrol, *single-blinded*, terhadap delapan puluh pasien *facial dermatitis* menunjukkan bahwa aplikasi pelembap yang mengandung BCH 0,19% dan *licocalchone A* 0,025% (Eucerin® *Instant Calming*) sama efektif dibandingkan dengan krim triamsinolon asetonid (TA) 0,02% untuk mengurangi gejala *facial dermatitis*. Gejala dan tanda *facial dermatitis* yang dinilai antara lain eritema, papul, pustul, skuama, krusta, dan edema. Namun, gejala subjektif lebih cepat hilang pada pemakaian krim TA 0,02% dibandingkan dengan pelembap yang mengandung BCH. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan.<sup>17</sup> Pelembap yang mengandung BCH 0,19% dan *licocalchone A* 0,025% mungkin dapat menjadi pilihan terapi atau sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan *facial dermatitis*.

### Simpulan

Inhibitor TRPV1 topikal adalah terapi potensial pada berbagai dermatosis khususnya yang berkaitan dengan gejala pruritus non-histaminergik dan kulit sensitif, dengan profil keamanan yang baik. Dua jenis inhibitor TRPV1 topikal yang saat ini banyak diteliti adalah asivatrep untuk DA dan BCH untuk berbagai dermatosis terkait kulit sensitif. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai efektivitas dan efek samping TRPV1 topikal pada penggunaan jangka panjang dan populasi yang lebih luas.

### Daftar Pustaka

- Lee KP, Koshelev M V. Upcoming topical TRPV1 anti-pruritic compounds. *Dermatol Online J*. 2020;26:2–5.
- Chung BY, Um JY, Kim JC, Kang SY, Park CW, Kim HO. Pathophysiology and treatment of pruritus in elderly. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1–12.
- Edition S. Textbook of Aging Skin. *Textbook of Aging Skin*. 2017.
- Misery L, Loser K, Ständer S. Sensitive skin. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30:2–8.
- Sukma PMG, Budianti WK, Chairunnisa S, Astriningrum R. Sensitive skin: a new entity perspective. *Berk Kedokt*. 2022;18:101.
- Simpson EL, Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: *Fitzpatrick's Dermatology 9th Edition*. 2019. p. 363–84.
- Park CW, Kim BJ, Lee YW, Won C, Park CO, Chung BY, *et al*. Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: Phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD). *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1340–1347.e4.
- Bonchak JG, Swerlick RA. Emerging therapies for atopic dermatitis: TRPV1 antagonists. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:S63–6.
- Li F, Wang F. TRPV1 in pain and itch. In: *Advances in experimental medicine and biology*. 2021. p. 249–73. Diunduh dari: [https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-4254-8\\_12](https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-4254-8_12)
- Hernandez-Pigeon H, Garidou L, Galliano MF, Delga H, Aries MF, Duplan H, *et al*. Effects of dextran sulfate, 4-t-butylcyclohexanol, pongamia oil and hesperidin methyl chalcone on inflammatory and vascular responses implicated in rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:421–9.
- Srour J, Bengel J, Linden T, Jovanovic Z, Roggenkamp D, Reinholz M, *et al*. Efficacy of a skin care cream with TRPV1 inhibitor 4-t-butylcyclohexanol in the topical therapy of perioral dermatitis. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:1409–14.
- 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*. 2011;62:8–15.
- 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;180:1030–8.
- Sulzberger M, Worthmann AC, Holtzmann U, Buck B, Jung KA, Schoelermann AM, *et al*. Effective treatment for sensitive skin: 4-t-butylcyclohexanol and licochalcone A. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30:9–17.
- Kang S, Kim K, Jun SH, Lee S, Kim J, Shin JG, *et al*. Anti-irritant strategy against retinol based on the genetic analysis of korean population: A genetically guided top-down approach. *Pharmaceutics*. 2021;13.
- Schoelermann AM, Weber TM, Arrowitz C, Rizer RL, Qian K, Babcock M. Skin compatibility and efficacy of a cosmetic skin care regimen with licochalcone A and 4-t-butylcyclohexanol in patients with rosacea subtype i. *J Eur Acad Dermatology*



- Venereol. 2016;30:21–7.
17. Boonchai W, Varothai S, Winayanuwattikun W, Phaitoonwatanakij S, Chaweekulrat P, Kasemsarn P. Randomized investigator-blinded comparative study of moisturizer containing 4-t-butylcyclohexanol and licochalcone A versus 0.02% triamcinolone acetonide cream in facial dermatitis. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17:1130–5.
  18. Serafini M, Griglio A, Aprile S, Seiti F, Travelli C, Pattarino F, *et al.* Targeting transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channel softly: the discovery of Passerini adducts as a topical treatment for inflammatory skin disorders. *J Med Chem*. 2018;61:4436–55.
  19. Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhé V, *et al.* TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*. 2017;8:644–61.
  20. Li DG, Du HY, Gerhard S, Imke M, Liu W. Inhibition of TRPV1 prevented skin irritancy induced by phenoxyethanol. A preliminary in vitro and in vivo study. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39:11–6.
  21. Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-Targeted drugs in development for human pain conditions. *Drugs*. 2021;81:7–27.
  22. Bagood MD, Isseroff RR. Trpv1: Role in skin and skin diseases and potential target for improving wound healing. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1–25.
  23. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: from mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1375–90.
  24. Fowler E, Yosipovitch G. A new generation of treatments for itch. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:37–45.
  25. Li JX, Dong RJ, Zeng YP. Characteristics, mechanism, and management of pain in atopic dermatitis: A literature review. *Clin Transl Allergy*. 2021;11:1–9.
  26. Chen JS, Kandle PF, Murray I, Fitzgerald LA, Sehdev JS. Physiology, Pain. 2022;
  27. Walker KM, Urban L, Medhurst SJ, Patel S, Panesar M, Fox AJ, *et al.* The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304:56–62.
  28. Gavva NR, Treanor JJS, Garami A, Fang L, Surapaneni S, Akrami A, *et al.* Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain*. 2008;136:202–10.
  29. Liy S, Bodey AM, Zhuy F, Liu K, Zhang J, Kim MO, *et al.* TRPV1-antagonist AMG9810 promotes mouse skin tumorigenesis through EGFR/Akt signaling. *Carcinogenesis*. 2011;32:779–85.
  30. Park M, Naidoo AA, Burns A, Choi JK, Gatfield KM, Vidgeon-Hart M, *et al.* Do TRPV1 antagonists increase the risk for skin tumourigenesis? A collaborative in vitro and in vivo assessment. *Cell Biol Toxicol*. 2018;34:143–62.
  31. Choi JK, Cho W, Lee JH, Choi G, Park M. A TRPV1 antagonist, PAC-14028 does not increase the risk of tumorigenesis in chemically induced mouse skin carcinogenesis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;112:104613.
  32. 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*. 2018;91:184–94.
  33. Song PI, Armstrong CA. Novel therapeutic approach with PAC-14028 cream, a TRPV1 antagonist, for patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;180:971–2.
  34. Bhatia SP, Jones L, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on 4-tert-butylcyclohexyl acetate. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:36–41.
  35. Yin S, Luo J, Qian A, Du J, Yang Q, Zhou S, *et al.* Retinoids activate the irritant receptor TRPV1 and produce sensory hypersensitivity. *J Clin Invest*. 2013;123:3941–51.
  36. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018.
  37. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, Schwab VD, Cevikbas F, Rivier M, *et al.* Potential (TRPV) ion channels in Rosacea. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1253–62.
  38. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. Perioral dermatitis: Diagnosis, proposed etiologies, and management. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:3839–48.
  39. Tolaymat L, Hall MR. Perioral dermatitis.

StatPearls. 2023.

40. Wollenberg A, Bieber T, Dirschka T, Luger T, Meurer M, Proksch E, *et al.* Perioral dermatitis. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2011;9:422–7.
41. Kueper T, Krohn M, Haustedt LO, Hatt H, Schmaus G, Vielhaber G. Inhibition of TRPV1 for the treatment of sensitive skin. *Exp Dermatol*. 2010;19:980–6.
42. Muizzuddin N, Marenus KD, Maes DH. Factors defining sensitive skin and its treatment. *Am J Contact Dermat*. 1998;9:170–5.