



ASPEK NEUROSAINS DALAM PATOFISIOLOGI PRURITUS NOKTURNAL

Reggi First Trasia¹, Samsul Mustofa², Endang Purwaningsih³, Sri Wahyu Herlinawati⁴

¹Divisi Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa,

^{2,3,4}Prodi Doktorat Sains Biomedik, Sekolah Pasca Sarjana, Universitas YARSI

E-mail: reggi.first@untirta.ac.id

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :01-06-2024

Revised : 20-06-2024

Accepted :29-06-2024

Keywords: Scabies, pruritus nocturnal, itching, neuroscience, pathophysiology, sensory neuron

Kata Kunci: Skabies, pruritus nocturnal, gatal, neurosains, patofisiologi, sensori neuron

DOI: 10.62335

ABSTRACT

Guava (Psidium guajava L.) contains alkaloids, flavonoids, essential oils, saponins and tannins which have the ability to act as antibacterials such as Staphylococcus aureus bacteria. This research aims to find out whether the ethanol extract of Guava leaves (Psidium guajava L.) can be made into a preparation of Paper soap, hand washing soap that meets the physical stability requirements and to find out at what concentration Paper soap hand washing soap, ethanol extract of Guava leaves (Psidium guajava L.) effectively inhibits Staphylococcus aureus. The research method was carried out using the disk diffusion method (Kirby-Bauer test) using three variations of concentration 15%, 20%, 25% and two supporting controls, namely the control (-) which is a preparation of Paper soap without extract and the control (+) which is Paper soap. From the research results, it was concluded that guava leaf extract (Psidium guajava L.) could be developed into a physically stable paper soap for hand washing. And the preparation has antibacterial activity against Staphylococcus aureus with the most effective concentration, namely at a concentration of 25% of 20.5 mm ± 0.63, which is in the very strong category.

ABSTRAK

Gatal di malam hari pada pasien scabies dianggap merupakan gejala yang sangat mengganggu. Diketahui bahwa peran utama sensasi gatal dan respons motorik selanjutnya adalah untuk menghilangkan pengaruh lingkungan dari kulit, terutama arthropoda. Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk memberikan pemahaman tentang keseluruhan fisiologi dan patofisiologi gatal yang terkait. Artikel ini

berfokus pada aspek neuron, karena sistem saraf diperlukan untuk merasakan sensasi gatal, serta koneksi multidireksi antara sistem saraf dan kekebalan tubuh yang memengaruhi transmisi gatal dari kulit ke sumsum tulang belakang. Gatal dirasakan oleh serat saraf kulit yang disebut pruriceptors. Serat aferen primer ini berfungsi sebagai antena dan terus-menerus merasakan lingkungan kulit untuk mendeteksi dan merespons isyarat. Semua aferen utama memproyeksikan ke bagian dorsal sumsum tulang belakang. Neuron peptidergik dan nonpeptidergik menargetkan area yang berbeda dari lamina superfisial di bagian dorsal. Berdasarkan tinjauan tersebut, dapat disimpulkan bahwa stimulus berbahaya dan pruritik sebagian besar diproses dalam kornus dorsal superfisial, sedangkan neuron kornus dorsal yang lebih dalam menerima input nosiseptif dan pruritik melalui persarafan polisinaptik.

PENDAHULUAN

Pruritus nokturnal merupakan gejala utama pada infestasi kulit oleh tungau *S. scabiei*. Penularannya melalui kontak langsung kulit ke kulit atau tidak langsung melalui objek. Gejala biasanya muncul 3 sampai 6 minggu setelah infestasi. Akan tetapi, pada pasien yang pernah terpapar tungau sebelumnya, gejala dapat muncul paling cepat 24 jam setelah terpapar. Lesi terdiri dari papula eritematosa dan pruritus nocturnal dengan ekskoriiasi. Biasanya simetris dan melibatkan jaringan interdigital, pergelangan tangan, aksila, area peri-umbilical, siku, bokong, kaki, area genital pada pria, dan area peri-areolar pada wanita. Seluruh tubuh—termasuk wajah dan kulit kepala—dapat terkena pada bayi, orang lanjut usia, dan individu dengan gangguan sistem imun. Tanda patognomoniknya adalah kanalikuli, yang melambangkan terowongan yang digali tungau betina untuk bertelur. Skabies krustosa (CS) adalah bentuk parah yang terjadi pada individu dengan immunosupresi seperti pasien dengan sindrom defisiensi imun didapat (AIDS). Penyakit ini bermanifestasi sebagai hiperkeratosis luas, terutama pada kulit kepala dan ekstremitas. (Khalil S, et al. 2017)

“Gatal adalah sensasi tidak menyenangkan yang memicu keinginan untuk menggaruk.” (Stephen Rothman, bapak dermatologi investigatif, pada tahun 1941). Samuel Hafenreffer pada tahun 1660, memperkenalkan istilah pruritus yang identik sebagai pengganti gatal. Menggaruk bagian yang gatal juga menyenangkan. Sensasinya mungkin tidak menyenangkan, respons menggaruknya bermanfaat, namun pasien yang menderita gatal akut atau kronis, yang menyerang 15% populasi, merasa sangat menderita. (SuX-Y, et al. 2019)

Bergantung pada pemicu, seperti alergen kontak, atau terkait dengan penyakit, misalnya dermatitis atopik atau kolestasis, gatal patofisiologis dapat berkembang pada manusia. (Ferda C, et al. 2020) Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk memberikan pemahaman tentang keseluruhan fisiologi dan patofisiologi gatal yang terkait. Artikel ini berfokus pada aspek neuron, karena sistem saraf diperlukan untuk merasakan sensasi gatal, serta koneksi multidireksi antara sistem saraf dan kekebalan tubuh yang memengaruhi transmisi gatal dari kulit ke sumsum tulang belakang. Area-area ini paling didukung oleh

data objektif yang menunjukkan mekanisme, dan ditetapkan bahwa pemahaman tentang sirkuit pruritus pada saraf pusat tikus telah diteliti dengan cermat.

METODE PENELITIAN

Artikel ini meninjau secara sistematis 35 artikel yang dipublikasikan dalam 5 tahun terakhir. Peninjauan dimulai dengan menelaah tipe-tipe gatal, terminologi gatal, dan jalur persarafan neurosensory.

Tipe-Tipe Gatal

1. Gatal akut: Gatal yang berlangsung kurang dari 6 minggu.
2. Gatal kronis: Gatal yang berlangsung 6 minggu atau lebih (di bawah penyebab, perhatikan bahwa itu bisa menjadi mekanisme akut kronis).
3. Gatal Neurogenik: Diinduksi oleh mediator tetapi dengan tidak adanya kerusakan saraf. Karena mediator gatal neurogenik didefinisikan, ada kemungkinan gatal neurogenik akan berada di bawah gatal pruritoseptif.
4. Gatal Neuropatik: Terkait dengan neuron yang rusak, misal, Gatal neuralgik pasca-herpetik atau neuropati serat kecil.
5. Gatal Pruritoseptif: Gatal yang terkait dengan aktivasi pruritogen serat sensorik.
6. Gatal psikogenik: Memiliki asal psikosomatik atau psikiatrik, misal. Delusi parasitosis. (Dong X, et al. 2018)

Terminologi Gatal

1. Allodynia: Nyeri atau gatal dari apa yang biasanya merupakan stimulus yang tidak nyeri atau gatal. Ini terkait dengan sensitisasi pusat.
2. Alloknesis: Memicu gatal dari apa yang biasanya merupakan stimulus nonpruritogenik termasuk gatal.
3. Atmoknesis: Gatal yang terjadi ketika kulit terpapar udara, seperti saat pakaian dilepaskan.
4. Sensitisasi sentral: Peningkatan respons neuron nosiseptif dalam sistem saraf pusat terhadap input aferen normal atau *subthreshold* mereka. Ini sering dikaitkan dengan cedera atau peradangan perifer, sehingga stimulasi nociceptor atau pruriceptor yang persisten menyebabkan peningkatan rangsangan jalur sentral, penurunan aktivitas jalur penghambatan, dan nyeri kronis atau gatal.
5. Disestesia: Sensasi abnormal, sering kali termasuk beberapa komponen pembakaran, gatal, nyeri, pin dan jarum, dan sentuhan. Ini dapat terjadi di mana saja pada kulit tetapi sering dikaitkan dengan kulit kepala.
6. Peradangan neurogenik: peradangan yang terkait dengan pelepasan mediator, terutama zat P (SP) atau peptida terkait gen kalsitonin (CGRP), dari neuron aferen perifer, yang kemudian berdampak pada sistem kekebalan tubuh.
7. Kulit Sensitif: Istilah yang banyak digunakan yang telah menentang definisi objektif atau patofisiologi. Ini dapat terjadi dalam pengaturan diagnosis spesifik, termasuk dermatitis atopik, kondisi yang kurang jelas seperti fibromyalgia, atau dapat merujuk pada sensasi gatal, terbakar, menusuk, atau disestesia yang tidak diketahui. (LaMotte RH, et al. 2014)

Neuron Sensori

Gatal dirasakan oleh serat saraf kulit yang disebut pruriceptors. Serat aferen primer ini berfungsi sebagai nucleus dan terus-menerus merasakan lingkungan kulit untuk

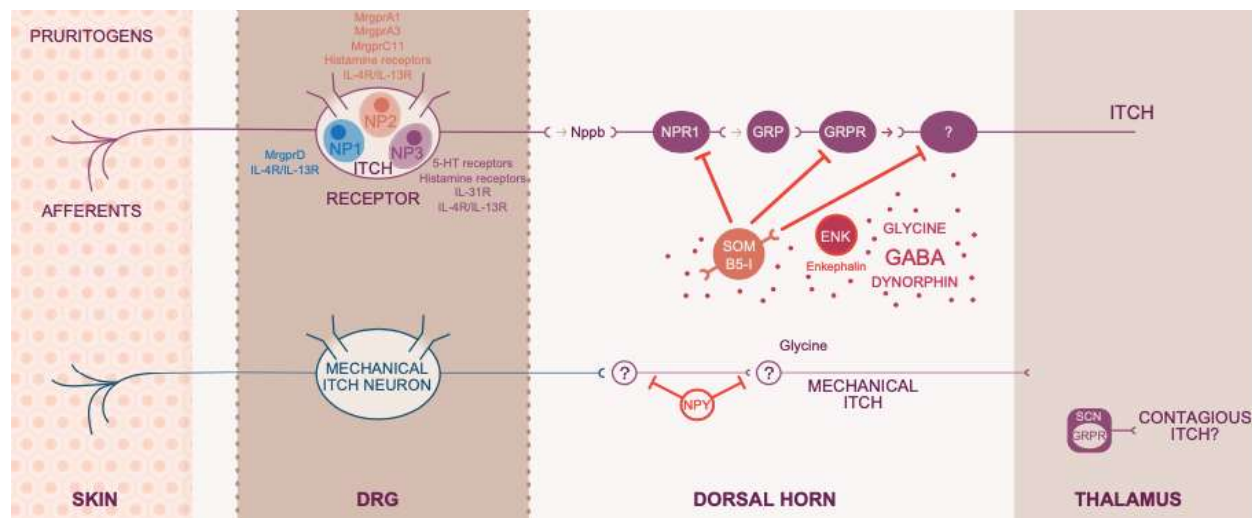
mendeteksi dan merespons isyarat. Sinyal diperbanyak di sepanjang jalur saraf ke sumsum tulang belakang dan otak untuk interpretasi dan respons. Analog dengan gatal, rangsangan algogenik (menyakitkan), panas, dan dingin dirasakan oleh nosiseptor. Ada kemungkinan bahwa semua pruriceptor berfungsi sebagai nosiseptor pada manusia tetapi apakah kebalikannya benar masih harus diklarifikasi. Ada data pada tikus yang mendukung konsep sejumlah kecil serat yang unik. Nosiseptor dikategorikan ke dalam aferen utama yang berbeda secara biofisik, A-gamma mielin yang tipis dan serat-C yang tidak dimielasi. A-gamma berdiameter 2–5 mikro-m dan memiliki kecepatan konduksi hingga 8 m/s. C-serat rata-rata berdiameter 0,2-1,5 mikro-m dan memiliki kecepatan konduksi kurang dari 2 m/s. Saraf sensorik tidak berfungsi secara terpisah tetapi merupakan bagian dari lingkungan interaktif. Lingkungan ini mencakup sejumlah besar mediator yang dihasilkan dari neuron sensorik itu sendiri, sel tetangga, penghalang, dan microbiome. Mediator ini berkisar dalam ukuran dari ion hingga protein, termasuk pH, dan mungkin termasuk ketegangan jaringan yang terlokalisasi. (Huang T, et al. 2019)

Setiap populasi neuronal, yang berarti memiliki lebih dari satu sifat deteksi, sering dikaitkan dengan saluran ion spesifik yang mendeteksi, misalnya, panas, dingin, asam, dan apakah mereka merespons peregangan seluler atau sentuhan ringan dari seluler Probe, menjadi secara mekanis, atau tidak peka, dan lingkungan yang belum jelas yang dihasilkan oleh peradangan jaringan. Neuron -neuron ini adalah *pseudounipolar*, dengan tubuh sel yang berada di ganglia akar dorsal (atau trigeminal). Cabang perifer akson memanjang ke kulit sementara cabang pusat sinapsis dengan neuron orde pertama di bagian dorsal sumsum tulang belakang. Ini melanjutkan untuk berinteraksi dengan neuron orde kedua yang terdiri dari sirkuit rangsang dan penghambatan yang memproyeksikan ke inti parabrachial thalamus untuk pemrosesan, interpretasi di daerah otak tambahan, dan respons yang dihasilkan dari garukan. Serat-C, dan pada tingkat yang lebih rendah, serat, bertanggung jawab atas penginderaan gatal. Belum diketahui apakah sel glial khusus yang baru-baru ini dijelaskan yang membentuk jaringan seperti mesh di dekat persimpangan dermal-epidermal dan memulai sensasi nyeri berkontribusi pada sensasi gatal. (Braz J, et al. 2014)

Serat gatal terdiri dari kurang dari 10% dari serat-C dalam kulit. Keragaman dalam populasi serat-C telah lama diketahui, dimanifestasikan dalam beberapa cara yang dinamis, dan berevolusi secara postnatal pada tikus dan mungkin pada manusia. Daripada menjadi sangat absolut, serat-C dapat dibedakan dengan penanda dan oleh fungsi, sering diilustrasikan melalui diagram Venn. Urutan RNA sel tunggal telah menyebabkan subdivisi lebih lanjut, tetapi apakah ini statis tidak diketahui. Nosiseptor “diam” yang merupakan seperempat c-fibers di kulit manusia telah dijelaskan. Aferen-C yang tidak secara mekanis tetapi panas ini atau transisi nosiseptor diam secara biofisik ke serat yang merespons secara mekanis dalam pengaturan cedera. Perbedaan konvensional antara serat-C, meskipun tidak absolut, adalah dengan penanda peptidergik versus. Penanda peptidergik termasuk SP dan CGRP yang dilepaskan oleh serat -serat ini. Mereka juga mengekspresikan reseptor faktor pertumbuhan saraf (NGF) dan reseptor (atau tirosin) kinase A (TRKA) dan somatostatin (SOM). Penanda non-peptidergik termasuk reseptor neurotrofin C-ret serta artemin. Secara umum, neuron C-ret mengekspresikan isolektin IB4, lektin yang berikatan dengan neuron nonpeptidergic. (Aresh B, et al. 2017)

Dengan analisis profil RNA yang tidak bias dan menggabungkan informasi neuron dengan dampak fungsional, empat kelas spesifik gatal-gatal (NP 1-4) diidentifikasi. NP1

dianggap memediasi nyeri neuropatik dan gatal. NP2 dan NP3 juga terlibat dalam sensasi gatal dengan NP3 yang bertanggung jawab untuk transduksi gatal peradangan. (Christensen AJ, et al. 2016) Data ini menunjukkan bahwa ada pemisahan neuron antara gatal kimia dan yang diinduksi akut dan peradangan yang dimediasi (Gambar 2).



Gambar 1. Sirkuit Gatal dari Perifer menuju Otak. Reseptor protein-coupled G gatal (GPCR) dan reseptor sitokin pada neuron sensorik dari kulit ke sumsum tulang belakang dikategorikan sebagai neuron NP1, NP2, dan NP3. Beberapa reseptor diekspresikan di semua neuron NP1-3, sedangkan MRGPR3, penanda spesifik gatal, hanya ada pada populasi NP2. Natriuretic peptide NPPB bekerja pada reseptor NPR1 untuk menghubungkan transmisi antara dorsal root ganglion (DRG) dan neuron tulang belakang. Aktivitas interneuron penghambatan dan rangsang yang kompleks memodulasi sinyal yang akan diproyeksikan ke otak. Gastrin Releasing Peptide (GRP) dan GRP Receptor (GRPR) adalah masing-masing kunci untuk sirkuit gatal rangsang di sumsum tulang belakang. Inhibitory Basic Helix Loop Helix 5 Interneuron (B5-I) dan Somatostatin (SOM) interneuron memiliki fungsi penghambatan. Gatal mekanik ditransmisikan melalui populasi neuron dan neuron orde kedua yang berbeda, sejauh ini tidak diklasifikasi dan orde kedua di sumsum tulang belakang. Sirkuit tidak melibatkan GRP rangsang tetapi mencakup neuropeptide NPY penghambatan. Gatal yang menular pada tikus disampaikan melalui neuron Grpr+ dalam nucleus suprachiasmatic. (Dong X, et al. 2018)

Diskriminator lain yang sangat berguna antara fungsi neuron sensorik gatal, adalah antara serat yang bersifat mekanosensitif atau mechanoinsensitive. Dua zat prototipik yang membangkitkan gatal pada subjek manusia adalah histamin dan spikula dari tanaman kacang *Mucuna pruriens*. Tanaman dan spikulinya biasa disebut sebagai *cowhage* dan secara informal dikenal sebagai bubuk gatal. Sensasi yang ditimbulkan oleh *cowhage* dikenal tidak tergantung pada histamin. Rekaman elektrofisiologis dari aferen primer manusia dan tikus mengungkapkan bahwa histamin bekerja pada subset serat-C mechano-insensitif yang juga merespons panas dan *capsaicin*. Sebaliknya, *cowhage* mengaktifkan serat mekanosensitif pada manusia. Perbedaan yang mungkin dari intensitas sinyal yang dibawa melalui neuron mekano-sensitif dapat diperhitungkan oleh diameter masing-masing bidang reseptif kulit.

Bidang reseptif kulit didefinisikan sebagai area di dalam kulit yang diaktifkan oleh stimulus dan secara bersamaan membangkitkan potensi aksi. Aktivasi bidang reseptif oleh histamin atau spikula *cowhage* tampaknya berbeda satu sama lain, yang dapat dijelaskan oleh serat-C berbeda dan tumpang tindih rangsangan berbeda antara pruritogen itu sendiri, atau mode aplikasi, spikula untuk *cowhage*, dan injeksi untuk histamin. (Smith KM, et al. 2015)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Semua aferen utama memproyeksikan ke bagian dorsal sumsum tulang belakang. Neuron peptidergik dan nonpeptidergic menargetkan area yang berbeda dari lamina superfisial di bagian dorsal. Proyeksi C-aferen peptidergik mengarah ke wilayah luar lamina I dan lamina II, sedangkan subset nonpeptidergic menargetkan wilayah dalam lamina II. Segregasi di dalam sumsum tulang belakang ini mempertahankan perbedaan fungsional dari aferennya. Nociceptors menargetkan lamina I dan lamina yang lebih dalam dari sumsum tulang belakang. Usaha C-Mechanoreceptors ambang rendah menuju ke bagian ventral bagian dalam lamina II di mana terdapat interneuron yang mengekspresikan protein kinase C (PKC) terkonsentrasi. Bagian dorsal yang lebih dalam berisi neuron proyeksi dinamis luas yang merespons rangsangan tidak berbahaya dan nosiseptif. Neuron proyeksi yang membawa pesan di luar sumsum tulang belakang terdiri dari 2-5% dari populasi neuron, yang sebagian besar memproyeksikan ke inti parabrachial (PB) batang otak dorsolateral. Dalam populasi kecil ini, 80% mengekspresikan reseptor neurokinin 1 (NK1R) dan kemungkinan terhubung dengan interneuron SP/GABA, populasi neuronal yang dianggap sebagai gerbang pesan yang menyempurnakan. Sirkuit neuron ini adalah sirkuit yang terlibat dalam perilaku mengatasi nyeri berkelanjutan dan gatal. (Jensen TS, et al. 2014)

Transmisi Pesan Gatal

Semua aferen utama memproyeksikan ke bagian dorsal sumsum tulang belakang. Neuron peptidergik dan nonpeptidergic menargetkan area yang berbeda dari lamina superfisial di bagian dorsal. Proyeksi C-aferen peptidergik mengarah ke wilayah luar lamina I dan lamina II, sedangkan subset nonpeptidergic menargetkan wilayah dalam lamina II. Segregasi di dalam sumsum tulang belakang ini mempertahankan perbedaan fungsional dari aferennya. Nociceptors menargetkan lamina I dan lamina yang lebih dalam dari sumsum tulang belakang. Usaha C-Mechanoreceptors ambang rendah menuju ke bagian ventral bagian dalam lamina II di mana terdapat interneuron yang mengekspresikan protein kinase C (PKC) terkonsentrasi. Bagian dorsal yang lebih dalam berisi neuron proyeksi dinamis luas yang merespons rangsangan tidak berbahaya dan nosiseptif. Neuron proyeksi yang membawa pesan di luar sumsum tulang belakang terdiri dari 2-5% dari populasi neuron, yang sebagian besar memproyeksikan ke inti parabrachial (PB) batang otak dorsolateral. Dalam populasi kecil ini, 80% mengekspresikan reseptor neurokinin 1 (NK1R) dan kemungkinan terhubung dengan interneuron SP/GABA, populasi neuronal yang dianggap sebagai gerbang pesan yang menyempurnakan. Sirkuit neuron ini adalah sirkuit yang terlibat dalam perilaku mengatasi nyeri berkelanjutan dan gatal. (Akiyama T, et al. 2011)

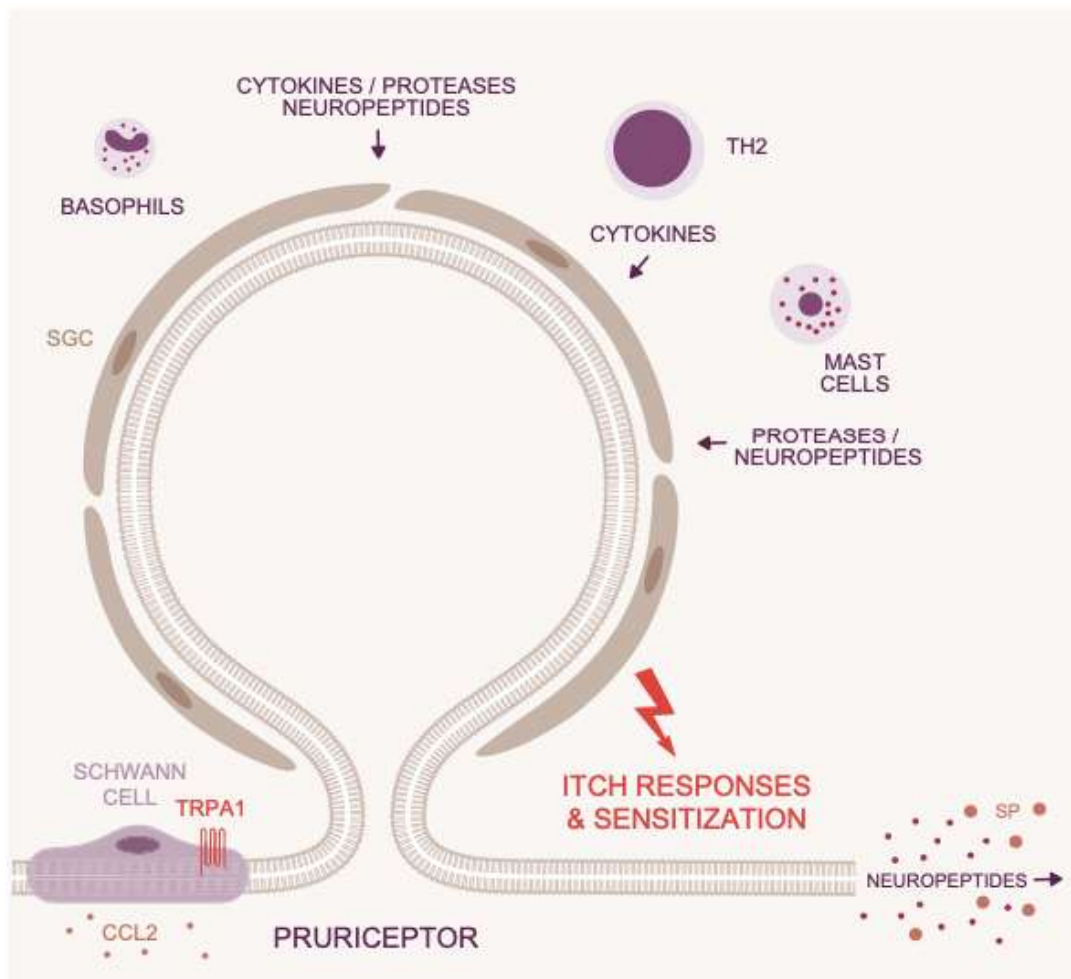
Interneuron yang dijelaskan sebelumnya adalah penjaga gerbang aktivitas neuron yang memodulasi input aferen yang dibawa ke neuron proyeksi. Secara morfologis, interneuron menunjukkan fitur heterogen dari sel pusat, radial, dan vertikal. Reseptor testikular 4 (TR4) adalah bagian dari sirkuit interneuron rangsang yang terlibat dalam penularan gatal dan nyeri. Penghapusan selektif TR4 dalam sistem saraf pusat

mengakibatkan hilangnya interneuron rangsang dalam bagian dorsal superfisial. Secara fenotip, tikus mutan TR4 telah meningkatkan respons mekanis tetapi mengurangi respons terhadap panas dan kurangnya respons terhadap berbagai pruritogen. Temuan ini mendukung teori konvergen gatal dan sirkuit nyeri di sumsum tulang belakang. (Gao ZR, et al. 2018)

Gastrin Releasing Peptide (GRP), dianggap sebagai neurotransmitter spesifik gatal dan reseptor yang sesuai GRPR, berada dalam populasi interneuron rangsang dan dapat memberi label sirkuit spesifik gatal, setidaknya pada tikus. Ablasi interneuron GRPR mempengaruhi perilaku gatal tetapi bukan respons nyeri, menunjukkan perbedaan antara rasa sakit dan sirkuit gatal. Input serat C peptidergik ke interneuron rangsang tampaknya melibatkan *neurotransmitter natriuretic polypeptide B* (NPPB) yang ada dalam subset neuron aferen TRPV1. Awalnya, GRP diidentifikasi sebagai neuropeptida spesifik gatal yang dilepaskan pada aktivasi aferen-C peptidergik oleh pruritogen yang menyebabkan aktivasi reseptor serumpun GRPR di sumsum tulang belakang. Peran relatif NPPB dan GRP di perifer telah menyebabkan diskusi yang dinamis di bidang penelitian gatal. Saat ini, konsep terintegrasi adalah bahwa NPPB dilepaskan dari aferen perifer dan menginduksi GRP untuk ditransmisikan dari interneuron sumsum tulang belakang. Sesuai dengan peran spesifik gatalnya, NPPB diekspresikan dalam subset TRPV1 yang juga bersama-sama mengekspresikan anggota keluarga reseptor protein-G yang berhubungan dengan MAS yang terkait dengan MRGPRA3 dan MRGPC1. Oleh karena itu, neuron yang mengekspresikan reseptor untuk NPPB, yaitu, *natriuretic peptide receptor* (NPR), adalah tingkat pertama neuron sumsum tulang belakang yang bertanggung jawab untuk sirkuit gatal saraf. Singkatnya, sirkuit gatal rangsang termasuk pelepasan perifer NPPB, aktivasi GRP spinal dan GRPR dalam interneuron tulang belakang yaitu TR4. Komplementer untuk interneuron TR4, interneuron penghambatan mengekspresikan faktor transkripsi BHLHB5. Hilangnya BHLHB5 dalam inhibitor interneuron helix helix 5 interneuron (B5-I) menghasilkan garukan berlebihan tanpa perubahan respons nyeri. (De Jong JW, et al. 2019) Mayoritas inhibitor interneuron BHLHB5 menghasilkan asam neurotransmitter gamma-aminobutyric (GABA), yang berkurang dalam kondisi kronis gatal dan nyeri (Gambar 2)

Sirkuit Neuroanatomi Rasa Gatal

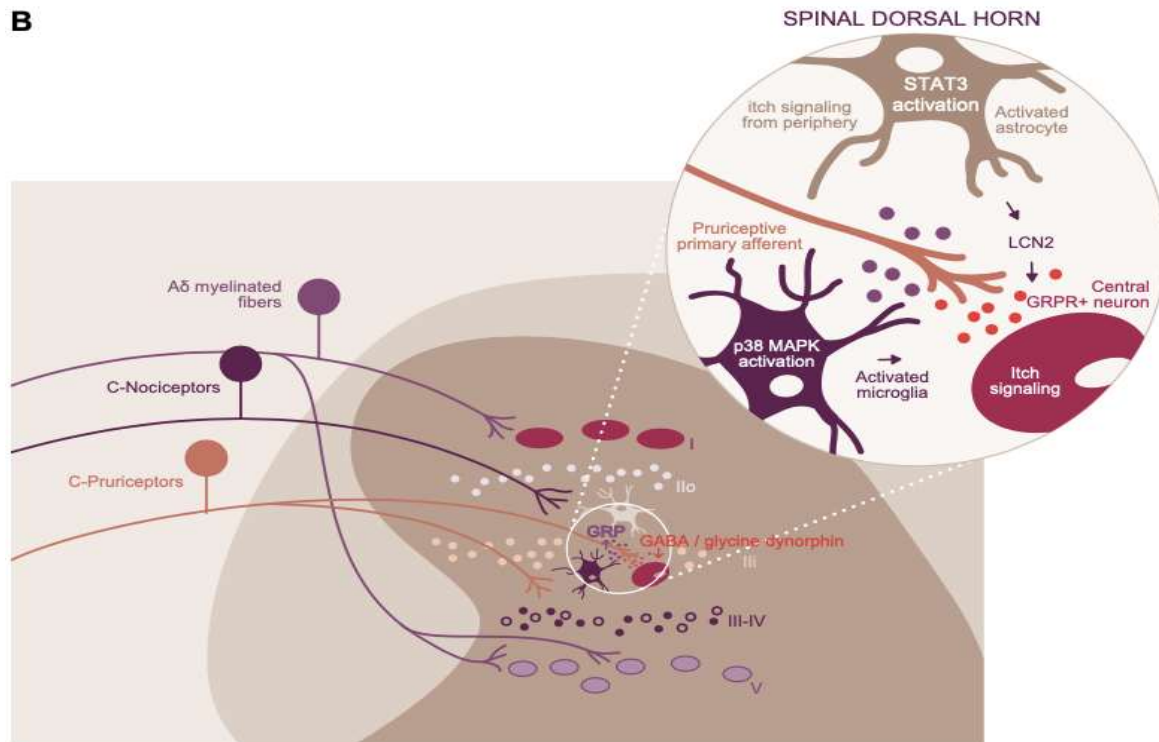
Sirkuit yang mengontrol transmisi gatal mencakup jaringan neuron yang padat dalam bagian dorsal superfisial, yang dipersarafi oleh serat C- dan A. Stimulus berbahaya dan pruritik sebagian besar diproses dalam kornus dorsal superfisial, sedangkan neuron kornus dorsal yang lebih dalam menerima input nosiseptif dan pruritik melalui persarafan polisintaptik. Interaksi antara inhibitor interneuron dan rangsang mengatur tonus untuk *input/output* tulang belakang dan sensitivitas pesan rasa gatal. (Thurmond RL, et al. 2004) Interneuron didefinisikan oleh tanda neurokimia dan neuropeptidergic, termasuk ekspresi molekul penanda (SOM), neuropeptida Y (NPY), dan parvalbumin (PV). Secara umum, diferensiasi bruto interneuron menjadi himpunan rangsang atau penghambatan adalah sesuai dengan karakteristik neurokimia. (Gambar 3)



Gambar 2. Di perifer, sel Schwann dianggap memodulasi gatal melalui saluran TRPA1 dan pelepasan CCL2. Sementara diekspresikan dalam neuron dan sel glial Schwann (SGC), pembungkaman TRPA1 pada yang terakhir menghasilkan pengurangan sensitisasi dan tanda gatal (Christensen AJ, et al. 2016)

Sebagai contoh, interneuron SOM memicu neuron dalam sirkuit nyeri mekanis dengan dua mekanisme yang berbeda: 1) interneuron SOM superfisial menerima input monosinaptik A- dan C-serat untuk memproses nyeri mekanik akut, dan 2) populasi SOM kedua di lapisan yang lebih dalam, sumsum tulang belakang menerima input polisinaptik yang dimodulasi oleh inhibitor interneuron menengah. Ini melibatkan aferen, yang bertanggung jawab atas transmisi mekanosensasi. Untuk alasan ini, aktivasi interneuron SOM secara langsung menghasilkan nyeri spontan dan mengurangi ambang nyeri mekanik. Selain itu, interneuron SOM secara luas tumpang tindih dengan ekspresi mediator rangsang seperti *transporter vesikular glutamat 3* (VGLUT3) dan calretinin (CR) yang diketahui memperkuat pesan nosiseptif. Berbeda dengan fungsi populasi SOM kedua, interneuron penghambatan dalam tanduk dorsal superfisial sangat penting untuk mengendalikan sensitivitas terhadap rangsangan yang menyakitkan dan gatal. Sekitar 40% interneuron yang berlokasi di Lamina I -III mengandung neurotransmitter penghambat GABA, dan didefinisikan sebagai GABAnergik. Dalam subpopulasi, neuron GABAnergik bersama-sama,

dan kemungkinan besar memicu pelepasan glisin, neurotransmitter penghambatan utama lainnya. (De Esch IJP, et al. 2005) Dalam lamina yang lebih dalam dari sumsum tulang belakang, interneuron GABAnergik adalah faktor kunci dalam teori kontrol gerbang. (Gambar 4)



Gambar 3. Interaksi neuron dengan glia sumsum tulang belakang yang terdiri dari mikroglia, astrosit, dan oligodendrosit untuk menciptakan rasa gatal (Smith KM, et al. 2015)

Sensitisasi Rasa Gatal

Pasien yang menderita gatal kronis, analog dengan mereka yang memiliki kondisi nyeri kronis, merasakan respons intensif terhadap rangsangan pruritik ringan. Fenomena ini disebut sebagai sensitisasi. Disestesia, istilah Yunani untuk sensasi abnormal, menangkap perubahan persepsi dan perubahan somatosensori yang terjadi dalam gatal dan rasa sakit. Alloknesis dalam gatal dan allodynia dalam rasa sakit adalah istilah sebanding yang menggambarkan disestesia pada pasien untuk rangsangan yang tidak menyakitkan seperti ke kain. Gatal yang diperburuk dan nyeri terhadap rangsangan dikategorikan berdasarkan istilah hiperkenesis untuk gatal dan hiperalgesia untuk kondisi nyeri. Beberapa proses molekuler dan seluler yang dijelaskan sebelumnya berkontribusi pada proses sensitisasi: hilangnya kontrol inhibisi, aktivasi sel glial dan kekebalan tubuh, dan peningkatan aktivitas rangsang pada neuron sensorik. Nyeri yang ditimbulkan oleh sentuhan menjadi perhatian pada 50% pasien nyeri neuropatik. Tidak jelas apakah neuron yang peka terhadap sentuhan bertanggung jawab atau apakah serat-C spesifik sentuhan diaktifkan dalam nyeri neuropatik dan meningkatkan sensitivitas terhadap nyeri untuk pesan sentuhan. (Massari NA, et al. 2020).

Persepsi Gatal Di Otak

Otak mewakili stasiun terakhir untuk pemrosesan gatal somatosensori. Setelah pengkodean tulang belakang atas rasa gatal dalam kondisi akut atau sensitif, sinyal ditransfer melalui neuron proyeksi, kemungkinan neuron NK1R, yang terhubung ke STT. Inti parabrachial (PBN) adalah stasiun pemrosesan gatal supraspinal berikutnya, yang bercabang ke daerah otak yang berbeda. Sebagian besar daerah yang diaktifkan di otak manusia adalah korteks somatosensori primer dan sekunder (S1-S2) yang terdeteksi dengan pencitraan resonansi magnetik fungsional. Pada pasien gatal kronis, korteks cingulate dan prefrontal mengungkapkan aktivitas yang lebih kuat dibandingkan dengan kontrol yang sehat ketika masing-masing kelompok diobati dengan histamin. Kontrol menurun dari daerah otak yang lebih tinggi memodulasi respons di sumsum tulang belakang. (Ballerini C, et al. 2013)

Neuron serotoninergik dari nukleus raphe magnus (NRM) telah terbukti terhubung secara langsung dengan neuron GRPR dan untuk mempotensiasi gatal. Neuron noradrenergik di locus coeruleus memodulasi aktivitas interneuron inhibisi di sumsum tulang belakang. Periaqueductal Grey (PAG) diaktifkan selama menggaruk dan dianggap sebagai gatal yang menekan area otak. Tachykinin-1 (TAC1) berlabel neuron dalam PAG memfasilitasi gatal karena ablasi mereka secara signifikan menghapus perilaku gatal dalam model akut dan kronis. Aktivasi langsung neuron TAC1 menyebabkan perilaku gatal pada tikus. Jalur fasilitasi menurun dari neuron PAG TAC1 ini tidak terkait dengan kontrol serotoninergik. (Dunford PJ, et al. 2006)

Kesenangan saat menggaruk bagian tubuh yang gatal diproses di pusat otak tengah. Neuron GABAnergik dan dopaminergik (DA) di daerah tegmental ventral (VTA) mengambil peran dalam pemrosesan pusat gatal. Secara umum, neuron DA adalah elemen neuron utama dalam sistem motivasi dan penghargaan, sedangkan neuron GABA diyakini mendorong keengganan dan mengganggu proses penghargaan. Neuron VTA GABA diaktifkan dalam gatal akut dan menunjukkan aktivasi yang diintensifkan saat proses menggaruk dicegah, sehingga menunjukkan fungsi dalam memproses komponen gatal yang tidak menyenangkan. Menariknya, neuron DA dalam VTA sementara tertunda untuk diaktifkan, dan aktivasi terkait dengan perilaku menggaruk hewan yang diuji. Data ini mendukung konsep bahwa neuron VTA DA otak tengah dapat mentransfer komponen kesenangan sentral saat menggaruk bagian tubuh yang gatal. Pemrosesan gatal kronis dalam VTA terbukti terjadi melalui neuron DA dan GABAnergik, menunjukkan fungsi umum daerah otak tengah untuk mengendalikan gatal akut dan kronis. Pusat lain di otak bertanggung jawab atas integrasi komponen afektif gatal. Seperti yang ditunjukkan untuk rasa sakit, amigdala menghubungkan kecemasan dan kasih sayang stres dengan gatal kronis. Meskipun kedua modalitas sensorik bertemu di daerah pusat bersama, rasa sakit dan gatal dapat dilihat satu sama lain. Jalur sentral dan sirkuit yang membedakan gatal dari rasa sakit yang tumpang tindih secara anatomi, dan mekanismenya tetap harus ditentukan oleh penelitian selanjutnya. (Steinhoff M, et al. 2018)

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan di atas, dapat disimpulkan bahwa terdapat kemajuan luar biasa yang dicapai para peneliti dalam memahami fisiologi gatal. Pada saat yang sama, sejumlah ilmuwan berada pada titik akhir dari pemahaman mendalam tentang gatal. Pertanyaan

terkait rincian mekanisme tetap ada pada setiap tingkat siklus gatal-garuk, dan menjawab pertanyaan-pertanyaan ini akan memberikan peluang berkelanjutan bagi para peneliti. Pengembangan tikus sebagai model memiliki potensi untuk mengatasi sebagian kesenjangan translasi antara temuan praklinis dan klinis. Redundansi yang berhubungan dengan jalur sinyal gatal dengan implikasi terbaru dari neutrofil pada persarafan dan rasa gatal, pada dasarnya semua sel yang ada di kulit dapat berkontribusi terhadap rasa gatal. Apakah gatal berhubungan dengan gelitik dan sentuhan? Apakah terdapat komunikasi antara ujung saraf bebas, jaringan glial pada sambungan epidermal-dermal, sel darah Meissner, ujung Ruffini, dan sel Merkel, atau apakah struktur ini tidak bergantung satu sama lain? Apa kontribusi relatif dan spesifik dari berbagai reseptor dan saluran yang terlibat dalam rasa gatal? Kemungkinan besar polimorfisme pada reseptor dan saluran, akan teridentifikasi dalam database genetik yang menyebabkan peningkatan rasa gatal. Kemungkinan menemukan varian yang melindungi dari rasa gatal mungkin sulit dipahami karena melibatkan pembuktian negatif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdo H, Calvo-Enrique L, Lopez JM, Song J, Zhang M-D, Usoskin D, El Manira A, Adameyko I, Hjerling-Leffler J, Ernfors P. Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation. *Science* 365: 695–699, 2019. doi:10.1126/science.aax6452.
- Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Transmitters and pathways mediating inhibition of spinal itch-signaling neurons by scratching and other counterstimuli. *PLoS One* 6: e22665, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0022665.
- Andersen HH, Akiyama T, Nattkemper LA, van Laarhoven A, Elberling J, Yosipovitch G, Arendt-Nielsen L. Allodynia and hyperknesis-mechanisms, assessment methodology, and clinical implications of itch sensitization. *Pain* 159: 1185–1197, 2018. doi:10.1097/j.pain.0000000000001220.
- Aresh B, Freitag FB, Perry S, Blümel E, Lau J, Franck MCM, Lagerström MC. Spinal cord interneurons expressing the gastrin-releasing peptide receptor convey itch through VGLUT2-mediated signaling. *Pain* 158: 945–961, 2017. doi:10.1097/j.pain.0000000000000861.
- Azimi E, Lerner EA, Elmariah SB. Altered manifestations of skin disease at sites affected by neurological deficit. *Br J Dermatol* 172: 988–993, 2015. doi:10.1111/bjd.13352.
- Ballerini C, Aldinucci A, Luccarini I, Galante A, Manuelli C, Blandina P, Katebe M, Chazot PL, Masini E, Passani MB. Antagonism of histamine H4 receptors exacerbates clinical and pathological signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Br J Pharmacol* 170: 67–77, 2013. doi:10.1111/bph.12263.
- Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. [Correction in *Neuron* 82: 1407, 2014.] *Neuron* 82: 522–536, 2014. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.018.
- Christensen AJ, Iyer SM, François A, Vyas S, Ramakrishnan C, Vesuna S, Deisseroth K, Scherrer G, Delp SL. In Vivo Interrogation of Spinal Mechanosensory Circuits. *Cell Rep* 17: 1699–1710, 2016. doi:10.1016/j.celrep.2016.10.010.

- Dalgard FJ, Svensson Å, Halvorsen JA, Gieler U, Schut C, Tomas-Aragones L, Lien L, et al. Itch and mental health in dermatological patients across Europe: a cross-sectional study in 13 countries. *J Invest Dermatol* 140: 568–573, 2020. doi:10.1016/j.jid.2019.05.034.
- De Esch IJP, Thurmond RL, Jongejan A, Leurs R. The histamine H4 receptor as a new therapeutic target for inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 26: 462–469, 2005. doi:10.1016/j.tips.2005.07.002.
- De Jong JW, Afjei SA, Pollak Dorocic I, Peck JR, Liu C, Kim CK, Tian L, Deisseroth K, Lammel S. A Neural Circuit Mechanism for Encoding Aversive Stimuli in the Mesolimbic Dopamine System. *Neuron* 101: 133–151.e7, 2019. doi:10.1016/j.neuron.2018.11.005.
- Dong X, Dong X. Peripheral and Central Mechanisms of Itch. *Neuron* 98: 482–494, 2018. doi:10.1016/j.neuron.2018.03.023.
- Dunford PJ, O'Donnell N, Riley JP, Williams KN, Karlsson L, Thurmond RL. The histamine H4 receptor mediates allergic airway inflammation by regulating the activation of CD4⁺ T cells. *J Immunol* 176: 7062–7070, 2006. doi:10.4049/jimmunol.176.11.7062.
- Esancy K, Condon L, Feng J, Kimball C, Curtright A, Dhaka A. A zebrafish and mouse model for selective pruritus via direct activation of TRPA1. *eLife* 7: e32036, 2018. doi:10.7554/eLife.32036.
- Ferda Cevikbas and Ethan A. Lerner, 2020, *Physiol Rev* 100: 945–982, the American Physiological Society <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2019>
- GaoZ-R, ChenW-Z, LiuM-Z, ChenX-J, WanL, ZhangX-Y, YuanL, LinJ-K, WangM, Zhou L, Xu X-H, Sun Y-G. Tac1-Expressing Neurons in the Periaqueductal Gray Facilitate the Itch-Scratching Cycle via Descending Regulation. *Neuron* 101: 45–59.e9, 2019. doi:10.1016/j.neuron.2018.11.010.
- Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Itch and pain in adolescents are associated with suicidal ideation: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 92: 543–546, 2012. doi:10.2340/00015555-1251.
- HanQ, LiuD, ConvertinoM, WangZ, JiangC, KimYH, LuoX, ZhangX, NackleyA, Dokholyan NV, Ji R-R. miRNA-711 Binds and Activates TRPA1 Extracellularly to Evoke Acute and Chronic Pruritus. *Neuron* 99: 449–463.e6, 2018. doi:10.1016/j.neuron.2018.06.039.
- Huang T, Lin S-H, Malewicz NM, Zhang Y, Zhang Y, Goulding M, LaMotte RH, Ma Q. Identifying the pathways required for coping behaviours associated with sustained pain. *Nature* 565: 86–90, 2019. doi:10.1038/s41586-018-0793-8.
- Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 13: 924–935, 2014. doi:10.1016/S1474-4422(14)70102-4.
- Khalil S, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M (2017) Scabies in the age of increasing drug resistance. *PLoS Negl Trop Dis* 11(11): e0005920. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005920>
- Kremer AE, Gonzales E, Schaap FG, Oude Elferink RPJ, Jacquemin E, Beuers U. Serum Autotaxin Activity Correlates With Pruritus in Pediatric Cholestatic Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 62: 530–535, 2016. doi:10.1097/MPG.0000000000001044.
- LaMotteRH, DongX, RingkampM. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci* 15: 19–31, 2014. doi:10.1038/nrn3641.
- MassariNA, NicoudMB, MedinaVA. Histamine receptors and cancer pharmacology: an update. *Br J Pharmacol* 177: 516–538, 2020. doi:10.1111/bph.14535.

- Ostadhadi S, Azimi E, Lerner EA, Dehpour A-R. Are itch and scratching the nausea and vomiting of skin? *Exp Dermatol* 25: 340–343, 2016. doi:10.1111/exd.12935.
- Smith KM, Boyle KA, Madden JF, Dickinson SA, Jobling P, Callister RJ, Hughes DI, Graham BA. Functional heterogeneity of calretinin-expressing neurons in the mouse superficial dorsal horn: implications for spinal pain processing. *J Physiol* 593: 4319–4339, 2015. doi:10.1113/JP270855.
- Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 87: 291–294, 2007. doi:10.2340/00015555-0305.
- Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev* 282: 248–264, 2018. doi:10.1111/imr.12635.
- Sun S, Xu Q, Guo C, Guan Y, Liu Q, Dong X. Leaky Gate Model: Intensity-Dependent Coding of Pain and Itch in the Spinal Cord. *Neuron* 93: 840–853.e5, 2017. doi:10.1016/j.neuron.2017.01.012.
- SuX-Y, ChenM, YuanY, LiY, GuoS-S, LuoH-Q, HuangC, SunW, LiY, ZhuMX, Liu M-G, Hu J, Xu T-L. Central Processing of Itch in the Midbrain Reward Center. *Neuron* 102: 858–872.e5, 2019. doi:10.1016/j.neuron.2019.03.030.
- Tachamo N, Nazir S, Lohani S, Karmacharya P. Strongyloidiasis in the immunocompetent: an overlooked infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 6: 32038, 2016. doi:10.3402/jchimp.v6.32038.
- Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung W-P, Hofstra CL, Jiang W, Nguyen S, Riley JP, Sun S, Williams KN, Edwards JP, Karlsson L. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther* 309: 404–413, 2004. doi:10.1124/jpet.103.061754.
- Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lönnerberg P, Lou D, Hjerling-Leffler J, Haeggström J, Kharchenko O, Kharchenko PV, Linnarsson S, Ernfors P. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci* 18: 145–153, 2015. doi:10.1038/nn.3881.
- Walsh CM, Hill RZ, Schwendinger-Schreck J, Deguine J, Brock EC, Kucirek N, Rifi Z, et al. Neutrophils promote CXCR3-dependent itch in the development of atopic dermatitis. *eLife* 8: e48448, 2019. doi: 10.7554/eLife.48448.
- Wu J, Lacouture ME. Pruritus Associated with Targeted Anticancer Therapies and Their Management. *Dermatol Clin* 36: 315–324, 2018. doi:10.1016/j.det.2018.02.010.