E-ISSN : 2774-4655
FORTE JOURNAL
Universitas Haji Sumatera Utara
FJ | https://www.ojs.unhaj.ac.id/index.php/fj | Volume 06 | Nomor 02 | Juli | 2026 | Halaman 512-519

PERAN INHIBITOR p38 MAPK DALAM REGULASI JALUR INFLAMASI: TINJAUAN MEKANISME MOLEKULER DAN POTENSI TERAPEUTIK

THE ROLE OF p38 MAPK INHIBITORS IN THE REGULATION OF INFLAMMATORY PATHWAYS: A REVIEW OF MOLECULAR MECHANISMS AND THERAPEUTIC POTENTIAL

Ristina Hasibuan[1], Vivi Sofia[2*]

[1,2] Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Indonesia
Email: vivi@utnd.ac.id*, ristinahasibuan@utnd.ac.id
Corresponding author: vivi@utnd.ac.id*

Inflamasi adalah mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi, cedera, atau paparan zat asing, namun inflamasi kronis dapat memicu berbagai penyakit seperti artritis reumatoid dan aterosklerosis. Jalur p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) berperan penting dalam mengatur produksi sitokin pro-inflamasi, menjadikannya target potensial untuk pengembangan obat anti-inflamasi. Artikel ini bertujuan untuk meninjau peran inhibitor p38 MAPK dalam mengatasi inflamasi, dengan fokus pada mekanisme molekuler dan perkembangan terbaru dalam pengobatan penyakit inflamasi. Metode penelitian melibatkan penelusuran literatur melalui Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed menggunakan kata kunci seperti "Antiinflamasi", “Drug” dan "p38 MAPK" yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2015–2025. Berdasarkan proses seleksi tersebut, diperoleh 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Dari jumlah tersebut, 8 artikel secara langsung membahas senyawa yang berperan sebagai inhibitor p38 MAPK dalam menekan respons inflamasi, sedangkan 2 artikel lainnya menjelaskan mekanisme molekuler jalur pensinyalan MAPK dan peran p38 MAPK sebagai target terapeutik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa seperti lidocaine, parecoxib, dan scutellarin efektif menghambat aktivasi p38 MAPK, mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi, dan meningkatkan kelangsungan hidup sel. Inhibitor p38 MAPK menawarkan potensi terapeutik yang signifikan dalam pengobatan inflamasi, meskipun diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan efektivitas dan keamanannya

Kata kunci: Antiinflamasi, drug, mekanisme molekuler, p38 MAPK

Abstract

Inflammation is a physiological defense mechanism against infection, tissue injury, and exposure to foreign substances. However, chronic inflammation contributes to the development of various diseases, including rheumatoid arthritis and atherosclerosis. The p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) signaling pathway plays a crucial role in regulating the production of pro-inflammatory cytokines, making it a promising therapeutic target for anti-inflammatory drug development. This review aimed to evaluate the role of p38 MAPK inhibitors in the management of inflammation, with a particular focus on their molecular mechanisms and recent therapeutic advances in inflammatory diseases. A literature search was conducted using Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed databases for articles published between 2015 and 2025, employing the keywords “anti-inflammatory,” “drug,” and “p38 MAPK.” Following the selection process, 10 articles met the inclusion criteria. Of these, eight studies directly investigated compounds acting as p38 MAPK inhibitors to suppress inflammatory responses, while the remaining two focused on the molecular mechanisms of the MAPK signaling pathway and the therapeutic potential of p38 MAPK as a molecular target. The findings demonstrated that compounds such as lidocaine, parecoxib, and scutellarin effectively inhibited p38 MAPK activation, reduced the production of pro-inflammatory cytokines, and improved cell survival. Overall, p38 MAPK inhibitors exhibit considerable therapeutic potential for the treatment of inflammatory diseases. Nevertheless, further preclinical and clinical studies are required to optimize their efficacy, safety, and long-term therapeutic outcomes.

Keywords: *Antiinflammatory, drug, molecular mechanism, p38 MAPK*

Submitted : 29/04/26	**Reviewed : 26**/06/26	**Accepted :** 18/07/26

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah mekanisme pertahanan tubuh yang kompleks terhadap infeksi, cedera jaringan, atau paparan zat asing. Meskipun inflamasi akut merupakan respons protektif yang membantu pemulihan jaringan, inflamasi kronis dapat berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit, termasuk artritis reumatoid, penyakit inflamasi usus, aterosklerosis, dan penyakit neurodegeneratif (Furman et al., 2019). Proses inflamasi melibatkan berbagai mediator molekuler dan jalur sinyal intraseluler, salah satunya adalah jalur p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK). Jalur ini memainkan peran sentral dalam regulasi produksi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF-α, IL-1β, dan IL-6, yang merupakan faktor kunci dalam patogenesis penyakit inflamasi (Arthur & Ley, 2013). Inflamasi dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti gumpalan darah, gangguan sistem kekebalan, kanker, infeksi, dan cedera. Banyak infeksi dari virus, bakteri, jamur, dan protozoa dapat menyebabkan peradangan. Peradangan kronis dapat berkontribusi pada kanker dan penyakit autoimun. Dalam perawatan medis, menentukan penyebab peradangan adalah hal yang penting (Roe, 2021). Salah satu kelompok enzim yang terlibat dalam jalur sinyal seluler yang mengatur berbagai proses inflamasi adalah p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase) yang diidentifikasi sebagai regulator utama dalam proses inflamasi. Aktivasi jalur p38 MAPK dapat menyebabkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF-α, IL-6, dan IL-1β (Singh et al., 2022).

p38MAPK adalah anggota keluarga MAPK yang diaktivasi oleh berbagai stimulus, termasuk stres seluler, radikal bebas, dan sinyal inflamasi. Aktivasi p38MAPK menginduksi transkripsi gen-gen proinflamasi melalui fosforilasi faktor transkripsi seperti ATF-2, MEF2, dan CREB. Oleh karena perannya yang krusial dalam inflamasi, p38MAPK telah menjadi target terapeutik yang menarik untuk pengembangan obat anti-inflamasi. Inhibitor p38MAPK dirancang untuk menghambat aktivasi jalur ini, sehingga diharapkan dapat mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi dan meredakan gejala inflamasi (Machado et al., 2021). p38 MAPK (p38 Mitogen-Activated Protein Kinase) adalah salah satu jenis MAPK yang terlibat dalam pengaturan berbagai proses seluler. MAPK p38 sebagai biomarker dan target molekuler pada kanker. Ini membahas kompleksitas jalur MAPK p38, merinci aktivasinya oleh berbagai stresor dan sitokin inflamasi, terutama dalam respons terhadap stres dan peradangan (García-Hernández et al., 2021). Beberapa penelitian dalam dekade terakhir telah menginvestigasi potensi inhibitor p38MAPK dalam mengatasi inflamasi. Penelitian Cohen et al, 2017 mengungkapkan bahwa inhibitor p38MAPK efektif dalam mengurangi gejala artritis reumatoid pada model hewan dengan menghambat aktivasi osteoklas dan produksi mediator inflamasi. Namun, meskipun hasil awal menunjukkan potensi terapeutik yang besar, beberapa tantangan masih perlu diatasi, seperti toksisitas dan selektivitas inhibitor p38MAPK (Cohen, 1999).

Keterbaharuan review ini terletak pada fokusnya terhadap perkembangan terbaru dalam pengembangan inhibitor p38MAPK. Tujuan literatur review ini adalah untuk mengkaji secara komprehensif peran inhibitor p38MAPK dalam mengatasi inflamasi, dengan fokus pada mekanisme molekuler, perkembangan terbaru dalam pengembangan inhibitor, serta aplikasi klinisnya dalam pengobatan penyakit inflamasi.

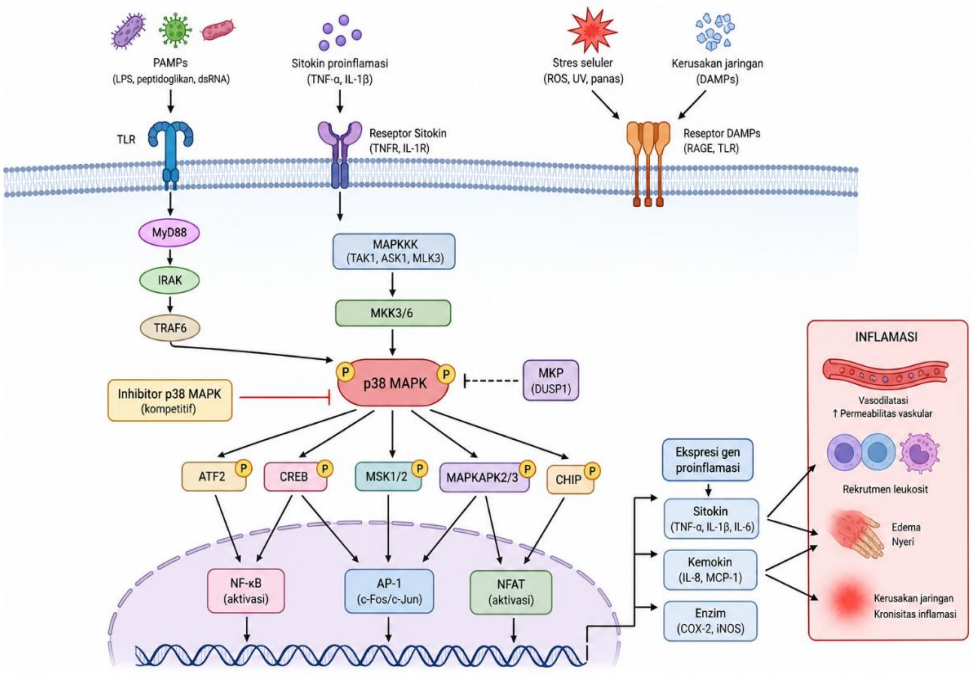
METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (literature review) dengan melakukan penelusuran artikel ilmiah melalui basis data Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed. Pencarian literatur dilakukan terhadap artikel yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2015–2025 menggunakan kombinasi kata kunci "anti-inflammatory" OR "antiinflamasi", "MAPK signaling", "p38 MAPK", "drug", dan "p38 MAPK inhibitor" dengan bantuan operator Boolean (AND dan OR), yang disesuaikan dengan karakteristik

masing-masing basis data. Proses seleksi artikel mengacu pada pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Tahap identifikasi dilakukan dengan mengumpulkan seluruh artikel yang diperoleh dari ketiga basis data, kemudian artikel duplikat dihapus. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan judul dan abstrak untuk menyeleksi artikel yang relevan dengan topik penelitian. Artikel yang lolos tahap penyaringan kemudian ditelaah secara penuh (full-text review) untuk memastikan kesesuaian dengan tujuan penelitian. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli (original research), tinjauan sistematis (systematic review), dan tinjauan naratif (narrative review) yang dipublikasikan dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, tersedia dalam bentuk teks lengkap (full text), serta membahas mekanisme molekuler penghambatan p38 MAPK pada jalur pensinyalan MAPK dan potensinya sebagai terapi antiinflamasi. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel duplikat, artikel yang tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap, artikel yang tidak membahas inhibitor p38 MAPK atau tidak relevan dengan tujuan penelitian, serta publikasi berupa editorial, surat kepada editor, prosiding konferensi, dan abstrak tanpa artikel lengkap. Berdasarkan proses seleksi tersebut, diperoleh 10 artikel yang memenuhi seluruh kriteria inklusi. Dari jumlah tersebut, delapan artikel secara langsung membahas senyawa yang berperan sebagai inhibitor p38 MAPK dalam menekan respons inflamasi, sedangkan dua artikel lainnya menjelaskan mekanisme molekuler jalur pensinyalan MAPK dan peran p38 MAPK sebagai target terapeutik. Seluruh artikel kemudian dianalisis secara deskriptif untuk mengidentifikasi mekanisme kerja inhibitor p38 MAPK, efek biologisnya terhadap mediator inflamasi, serta potensi terapeutiknya dalam pengembangan obat antiinflamasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelusuran pustaka yang sudah dilakukan, didapatkan 10 jurnal yang berkaitan dengan molekuler obat antiinflamasi pada penghambatan p38 MAPK terhadap jalur pensinyalan MAPK. Adapun 8 jurnal yang memaparkan secara langsung senyawa – senyawa yang dapat menghambat p38 MAPK sehingga mengurangi terjadinya inflamasi yang disajikan pada tabel 1.



Gambar 1. Mekanisme jalur p38 MAPK terhadap Inflamas

Tabel 1. Review beberapa jurnal mengenai inhibitor p38 MAPK

Judul	Author (Tahun)	Obat/Molekul	Jenis Penelitian	Target Penyakit	Jenis Inhibitor
The Protective Effect of Lidocaine on Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Rats Through NF-κB and p38 MAPK Signaling Pathway	(Chen et al. (2018)	Lidocaine	In vivo	Acute Lung Injury	Inhibitor tidak langsung p38 MAPK
Losmapimod Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Through Attenuating Senescence and Inflammatory Pathways	(Dabour et al., 2024)	Losmapimod	In vivo	Kardiotoksisitas akibat doxorubicin	Inhibitor selektif p38α/β MAPK
Irbesartan Suppresses Cardiac Toxicity Induced by Doxorubicin via Regulating the p38-MAPK/NF-κB and TGF-β1 Pathways	(El-Said et al., 2019)	Irbesartan	In vivo	Kardiotoksisitas akibat doxorubicin	Inhibitor tidak langsung p38 MAPK
Scutellarin Prevents Nonalcoholic Fatty Liver Disease via PI3K/AKT-Dependent Activation of Nrf2	(Fan et al., 2017)	Scutellarin	In vivo	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease	Modulator jalur MAPK
Canonical Wnt Signaling in Antigen-Presenting Cells Regulates Intestinal Inflammation and Colitis-Associated Cancer	(Swafford et al., 2020)	Jalur Wnt/β-catenin	In vivo	Colitis-associated cancer	Modulator jalur inflamasi
Revisiting p38 Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) in Inflammatory Arthritis: A Narrative of the Emergence of MAPK-Activated Protein Kinase Inhibitors (MK2i)	(Ganguly et al., 2023)	MK2 inhibitor	Review	Artritis inflamasi	Inhibitor MK2 (downstream p38 MAPK)
Novel Oxicam Nonsteroidal Compound XK01 Attenuates Inflammation by Suppressing the NF-κB and MAPK Pathway	(Mao et al., 2022)	XK01	In vitro	Inflamasi	Inhibitor tidak langsung p38 MAPK
Novel Oxicam Nonsteroidal Compound XK01 Attenuates Inflammation by Suppressing the NF-κB and MAPK Pathway	(Wang et al., 2024)	XK01	In vitro dan in vivo	Inflamasi	Inhibitor tidak langsung p38 MAPK
Lidocaine Attenuates Hypoxia/Reoxygenation-Induced Inflammation, Apoptosis and Ferroptosis in Lung Epithelial Cells by Regulating the p38 MAPK Pathway	(Ma et al., 2022)	Lidocaine	In vitro	Cedera iskemia-reperfusi paru	Inhibitor tidak langsung p38 MAPK
Parecoxib Attenuates Inflammation Injury in Septic H9c2 Cells by Regulating the MAPK Signaling Pathway	(Qian et al., 2023a)	Parecoxib	In vitro (H9c2)	Septic cardiomyopathy	Inhibitor tidak langsung p38 MAPK (menekan aktivasi p38/JNK/ERK)

Jalur p38 MAPK merupakan salah satu lintasan transduksi sinyal yang berperan penting dalam mengatur respons inflamasi terhadap berbagai rangsangan, seperti sitokin proinflamasi, patogen, stres oksidatif, dan kerusakan jaringan. Aktivasi p38 MAPK memicu fosforilasi berbagai faktor transkripsi, termasuk NF-κB, AP-1, dan NFAT, sehingga meningkatkan ekspresi gen yang mengode sitokin, kemokin, serta enzim proinflamasi seperti COX-2 dan iNOS. Produk-produk tersebut berkontribusi terhadap vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, rekrutmen leukosit, edema, nyeri, hingga kerusakan

jaringan. Oleh karena itu, penghambatan p38 MAPK menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan untuk mengendalikan respons inflamasi berlebihan pada berbagai penyakit inflamasi kronis dan autoimun.

Salah satu karakteristik pada nyeri kronik adalah disebabkan karena adanya kerusakan pada saraf atau perangsangan yang berlangsung lama. Pada beberapa penelitian dikatakan bahwa terjadinya nyeri karena adanya aktivitas dari p38MAPK yang merupakan kelompok dari MAPK. Penyebab yang diidentifikasi dapat mengakibatkan aktivitas dari p38 adalah stress dan IL-1 yang dapat memfosforilasi dan mengaktifkan MAPK (MAPKAP kinase 2) (Ganguly et al., 2023).

3.1 Mekanisme Lidocaine pada sel A549 terhadap p38 MAPK

Menurut penelitian Ma et al pada tahun 2018 menyatakan bahwa "Sel A549 sering digunakan dalam studi terkait inflamasi paru seperti respons terhadap hipoksia dan penggunaan agen inflamasi. Dalam banyak studi, sel-sel ini telah ditunjukkan meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi (misalnya IL-6 dan TNF-α) ketika terpapar pada kondisi berbahaya, menjadikannya sangat relevan untuk studi terkait inflamasi paru". (Ma et al, 2018). Lidocaine dapat menghambat aktivasi jalur p38 MAPK yang biasanya terstimulasi oleh kondisi stres oksidatif dan inflamasi. Penelitian Chen et al pada tahun 2018 menunjukkan bahwa lidocaine mengurangi aktivasi p38 MAPK dalam sel A549 yang terpapar pada keadaan hipoksia/reaksi ulang (H/R), yang penting dalam mengatasi cedera sel. Pengamatan pada pengaruh lidocaine terhadap p38 MAPK menunjukkan bahwa peningkatan kadar p38 (bentuk terfosforilasi dari p38 MAPK) yang diinduksi H/R juga berkurang secara signifikan setelah perlakuan lidocaine. Penurunan fosforilasi p38 MAPK menghambat aktivasi jalur pensinyalan MAPK sehingga menurunkan aktivitas faktor transkripsi, seperti NF-κB dan AP-1. Akibatnya, ekspresi sitokin proinflamasi, seperti TNF-α, IL-1β, dan IL-6, berkurang sehingga respons inflamasi menjadi lebih terkendali. Ini menunjukkan bahwa lidocaine tidak hanya mengatur parameter ferroptosis tetapi juga memodulasi aktivasi jalur p38 MAPK, yang terkait dengan respon inflamasi dan apoptosis (Chen et al, 2018).

3.2 Mekanisme Parecoxib pada sel H9c2 terhadap p38 MAPK

Qian et al (2022) menyatakan bahwa "Sel H9c2 yang berasal dari jaringan jantung tikus dan mempertahankan banyak karakteristik yang mirip dengan sel jantung yang sebenarnya, termasuk kemampuan untuk berkontraksi dan memproduksi protein terkait jantung. Sel H9c2 sering digunakan untuk menyelidiki efek zat berbahaya, obat-obatan, dan faktor-faktor penyebab kerusakan sel jantung, serta untuk memahami mekanisme penyakit seperti iskemia, inflamasi, dan apoptosis. Garis sel ini digunakan untuk pengujian obat-obatan yang bertujuan untuk melindungi dari kerusakan miokardial dan untuk mempelajari efek dari senyawa anti-inflamasi, seperti parecoxib, pada fungsi dan sel jantung. Parecoxib berperan dalam mengatur jalur p38 MAPK dengan menekan aktivasi jalur tersebut pada sel H9c2 yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS). Penelitian ini menunjukkan bahwa LPS meningkatkan ekspresi protein terkait jalur MAPK, yang berkontribusi terhadap respons inflamasi dan apoptosis dalam sel-sel tersebut. Namun, ketika sel H9c2 dirawat dengan parecoxib, terdapat penurunan signifikan dalam ekspresi protein yang dihasilkan oleh jalur p38 MAPK, seperti p38, JNK, dan ERK. Dengan menginhibisi jalur p38 MAPK, parecoxib berkontribusi dalam mengurangi peradangan dan apoptosis, sehingga meningkatkan viabilitas dan proliferasi sel H9c2 yang terpengaruh oleh LPS. Hal ini menunjukkan bahwa parecoxib dapat berfungsi sebagai pengobatan potensial untuk kardiomiopati septik dengan menargetkan jalur sinyal ini"(Qian et al., 2023).

3.3 Mekanisme Oxicam XK01 pada sel RAW264.7 terhadap p38 MAPK

Sel RAW 264.7 adalah garis sel makrofag tikus untuk mempelajari respons kekebalan dan peradangan dalam menyelidiki efek berbagai senyawa pada viabilitas sel, produksi sitokin, dan jalur

pensinyalan yang terkait dengan peradangan. Sel RAW 264.7 digunakan untuk menilai efek sitotoksik XK01 dan potensi sifat anti-inflamasinya. Oxicam XK01 menghambat aktivasi p38 dengan cara menurunkan tingkat fosforilasi p38 yang diinduksi oleh LPS dalam sel RAW264.7. Penelitian menunjukkan bahwa pre treatment dengan XK01 pada konsentrasi menengah dan tinggi secara signifikan mengurangi fosforilasi p38, serta menunjukkan efek penghambatan yang lebih kuat dibandingkan dengan meloksikam. Mekanisme ini berkontribusi pada pengurangan pelepasan mediator inflamasi dan menunjukkan potensi XK01 sebagai agen anti inflamasi. XK01 memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih kuat dibandingkan meloksikam karena mampu menghambat aktivasi jalur NF-κB dan MAPK, termasuk p38 MAPK, secara lebih efektif. Selain itu, XK01 menunjukkan sitotoksisitas yang rendah serta berpotensi menghasilkan efek samping gastrointestinal yang lebih minimal (Wang et al., 2024).

3.4 Mekanisme Scutellarin terhadap p38 MAPK

Data mengungkapkan bahwa etanol menginduksi peningkatan yang luar biasa dalam kadar protein p-AKT, p-p38, p-JNK, dan p-ERK1/2, sementara pretreatment SCU secara nyata menghambat peningkatan kadar protein p-AKT dan p-p38 yang diinduksi etanol tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam kadar p-JNK atau p-ERK1/2 [20]. (Zhang et al, 2018) Jalur yang melibatkan p38 dan MAPK berhubungan dengan efek SCU (scutellarin) melalui pengaturan respons stres yang diinduksi oleh alkohol. Pada penelitian ini, SCU terbukti dapat menekan aktivasi jalur AKT dan p38 MAPK yang diinduksi oleh etanol. Aktivasi jalur-jalur ini sering kali terkait dengan peningkatan reaksi inflamasi dan stres oksidatif di hati (Fan et al., 2017).

3.5 Modulasi p38 MAPK oleh Jalur LRP5/6–β-catenin

Swafford et al. (2020) meneliti peran jalur pensinyalan Wnt/LRP5/6–β-catenin pada sel penyaji antigen (CD11c+ APCs) dalam mengendalikan inflamasi usus kronis dan kanker kolorektal terkait kolitis menggunakan model tikus AOM-DSS. Defisiensi LRP5/6 meningkatkan fosforilasi p38 MAPK, sehingga memicu peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-1β, IL-6, dan TNF-α, disertai penurunan IL-10. Aktivasi β-catenin atau pemberian IL-10 mampu menekan aktivasi p38 MAPK, mengurangi inflamasi, serta menurunkan beban tumor. Temuan ini menunjukkan bahwa sumbu LRP5/6–β-catenin–IL-10 berperan penting dalam menghambat aktivasi p38 MAPK dan mempertahankan homeostasis imun usus (Swafford et al., 2020).

3.6 Mekanisme Losmapimod (LOSM) terhadap p38 MAPK

LOSM mengurangi kadar serum IL-6 dan CXCL1, yang merupakan indikator inflamasi sistemik. Penurunan kadar ini menunjukkan bahwa LOSM tidak hanya mengurangi inflamasi lokal tetapi juga memiliki efek sistemik yang lebih luas. LOSM menghambat jalur p38 MAPK, yang berperan penting dalam regulasi respon inflamasi. Aktivasi p38 MAPK sering kali meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi, sehingga penghambatannya mengurangi produksi sitokin ini. Meskipun losmapimod telah menunjukkan hasil menjanjikan pada studi praklinis dan beberapa uji klinis fase awal, hingga kini obat tersebut belum menjadi terapi standar. Hal ini disebabkan efektivitas klinis yang belum konsisten, manfaat yang terbatas pada berbagai penyakit inflamasi, serta masih diperlukannya uji klinis berskala besar untuk memastikan keamanan, efikasi, dan manfaat jangka panjangnya (Dabour et al., 2024) .

3.7 Mekanisme Gypenoside IX terhadap p38 MAPK

Gypenoside IX (GP IX) menghambat aktivasi jalur sinyal p38 MAPK dengan menurunkan fosforilasi p38 MAPK dan Akt pada yang distimulasi oleh LPS dan TNF-α. Perlakuan GP IX juga mengurangi translokasi nuklir NFκB dan menekan ekspresi mediator inflamasi seperti iNOS, TNF-α, dan

IL-6. Temuan ini menunjukkan bahwa GP IX dapat mengurangi respons inflamasi melalui penghambatan jalur p38 MAPK/Akt/NFκB (Wang et al., 2024).

KESIMPULAN

Tinjauan ini menyoroti membahas peran penting p38 MAPK dalam proses inflamasi dan pengaturan sitokin proinflamasi, menjadikannya target terapeutik yang menjanjikan. Berbagai senyawa Inhibitor, seperti parecoxib, XK01, scutellarin, lidocaine, losmapimod, gypenoside IX menunjukkan kemampuan untuk menghambat aktivasi jalur p38 MAPK dapat mengurangi respons inflamasi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme dan efektivitas inhibitor ini dalam pengobatan penyakit inflamasi.

Referensi

Arthur, J. S. C., & Ley, S. C. (2013). Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, *13*(9), 679–692. https://doi.org/10.1038/nri3495

Chen, L. J., Ding, Y. B., Ma, P. L., Jiang, S. H., Li, K. Z., Li, A. Z.,. & Zhou, H. D. (2018). The protective effect of lidocaine on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through NF-κB and p38 MAPK signaling pathway and excessive inflammatory responses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *22*(7), 2099-2108.

Cohen, P. (1999). The development and therapeutic potential of protein kinase inhibitors. *Current Opinion in Chemical Biology*, *3*(4), 459–465. https://doi.org/10.1016/S1367-5931(99)80067-2

Dabour, M. S., Abdelgawad, I. Y., Sadaf, B., Daniel, M. R., Grant, M. K. O., Seelig, D., & Zordoky, B. N. (2024). Losmapimod ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity through attenuating senescence and inflammatory pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *179*, 117288. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117288

El-Said, N. T., Mohamed, E. A., & Taha, R. A. (2019). Irbesartan suppresses cardiac toxicity induced by doxorubicin via regulating the p38-MAPK/NF-κB and TGF-β1 pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *392*(6), 647–658. https://doi.org/10.1007/s00210-019-01624-3

Fan, H., Ma, X., Lin, P., Kang, Q., Zhao, Z., Wang, L., Sun, D., Cheng, J., & Li, Y. (2017). Scutellarin Prevents Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Hyperlipidemia via PI3K/AKT-Dependent Activation of Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2 (Nrf2) in Rats. *Medical Science Monitor*, *23*, 5599–5612. https://doi.org/10.12659/MSM.907530

Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, *25*(12), 1822–1832. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0

Ganguly, P., Macleod, T., Wong, C., Harland, M., & McGonagle, D. (2023). Revisiting p38 Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) in Inflammatory Arthritis: A Narrative of the Emergence of MAPK-Activated Protein Kinase Inhibitors (MK2i). *Pharmaceuticals*, *16*(9), 1286. https://doi.org/10.3390/ph16091286

García-Hernández, L., García-Ortega, M. B., Ruiz-Alcalá, G., Carrillo, E., Marchal, J. A., & García, M. Á. (2021). The p38 MAPK Components and Modulators as Biomarkers and Molecular Targets in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(1), 370. https://doi.org/10.3390/ijms23010370

Ma, X., Yan, W., & He, N. (2022). Lidocaine attenuates hypoxia/reoxygenation-induced inflammation, apoptosis and ferroptosis in lung epithelial cells by regulating the p38 MAPK pathway. *Molecular Medicine Reports*, *25*(5), 150. https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12666

Machado, T. R., Machado, T. R., & Pascutti, P. G. (2021). The p38 MAPK Inhibitors and Their Role in Inflammatory Diseases. *ChemistrySelect*, *6*(23), 5729–5742. https://doi.org/10.1002/slct.202100406

Mao, S., Song, Y., Hu, Q., Wang, J., & Feng, X. (2022). *Novel Oxicam Nonsteroidal Compound XK01 Attenuates Inflammation by Suppressing the NF-κB and MAPK Pathway in RAW264.7 Macrophages*. In Review. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1329841/v1

Qian, X., Xiong, S., Chen, Q., Zhang, J., & Xie, J. (2023a). Parecoxib attenuates inflammation injury in septic H9c2 cells by regulating the MAPK signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *25*(4), 150. https://doi.org/10.3892/etm.2023.11850

Qian, X., Xiong, S., Chen, Q., Zhang, J., & Xie, J. (2023b). Parecoxib attenuates inflammation injury in septic H9c2 cells by regulating the MAPK signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *25*(4), 150. https://doi.org/10.3892/etm.2023.11850

Roe, K. (2021). An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scandinavian Journal of Immunology*, *93*(2), e12970. https://doi.org/10.1111/sji.12970

Singh, R. K., Sodhi, R., Sharma, S., Dastidar, S. G., & Tandon, R. (2022). *Targeting MAPAKAP2(MK2) to combat inflammation by avoiding the differential regulation of anti-inflammatory genes by p38 MAPK inhibitors*. Pharmacology and Toxicology. https://doi.org/10.1101/2022.07.17.500377

Swafford, D., Shanmugam, A., Ranganathan, P., Manoharan, I., Hussein, M. S., Patel, N., Sifuentes, H., Koni, P. A., Prasad, P. D., Thangaraju, M., & Manicassamy, S. (2020). The Wnt–β-Catenin–IL-10 Signaling Axis in Intestinal APCs Protects Mice from Colitis-Associated Colon Cancer in Response to Gut Microbiota. *The Journal of Immunology*, *205*(8), 2265–2275. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901376

Wang, J., Tan, J., Hu, Q., Mao, S., Chen, H., Luo, W., & Feng, X. (2024). Novel oxicam nonsteroidal compound XK01 attenuates inflammation by suppressing the NF-κB and MAPK pathway in RAW264.7 macrophages. *Heliyon*, *10*(2), e24004. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24004