

POTENSI PITAVASTATIN DENGAN NANOPARTIKEL POLY(DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) (PLGA) DRUG DELIVERY SYSTEM SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER

Visakha Vidyadevi Wiguna,¹ Abiyyu Didar Haq,² Luh Gde Sri Adnyani Suari³

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram ,
Mataram

ABSTRAK

Korespondensi:

Visakha Vidyadevi Wiguna

Email Korespondensi:

visakhawiguna@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 13 – 08 – 2021
Selesai revisi: 31 – 10 –
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i3.453

Pendahuluan: Selama pandemi COVID-19, terjadi peningkatan kebiasaan gaya hidup yang tidak sehat terutama gaya hidup sedentari yang meningkatkan risiko terkait penyakit kardiometabolik. Salah satu penyakit yang memiliki hubungan erat dengan gaya hidup sedentarisme adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK). PJK adalah penyebab kematian paling umum penyakit kardiovaskular dengan 12% dari semua kematian di seluruh dunia. Terapi *Percutaneous coronary intervention* (PCI) pada fase akut infark miokard dapat mengurangi luas infark, tetapi akibat adanya cedera reperfusi membatasi efikasi terapeutiknya.

Metode: Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah dengan pencarian dan tinjauan literatur dari berbagai pusat data daring dan search engine. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*pitavastatin*", "*drug delivery system*", "*nanoparticle*", "*PLGA*", "*myocardial infarction*", "*ischemic-reperfusion injury*". Dari hasil pencarian literatur, 34 literatur relevan dan digunakan untuk tinjauan pustaka ini.

Pembahasan: Pitavastatin merupakan statin yang memiliki efek signifikan terhadap perubahan pada LDL-C, TG, dan HDL-C. Selain itu, pitavastatin juga memiliki efek kardioprotektif pada cedera iskemia reperfusi dengan menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan intraseluler. Nanopartikel PLGA mampu meningkatkan efek terapeutik, dari pitavastatin, terutama untuk cedera iskemik-reperfusi dengan sistem penghantaran zat aktif yang cepat dan efek anti-inflamasi yang dimilikinya.

Simpulan: Pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA mampu mencegah terjadinya cedera iskemik-reperfusi miokardial pada pasien infark miokard. Tindakan pencegahan untuk cedera iskemik-reperfusi miokardial yang seringkali mengalami hambatan dalam penghantaran obat akibat durasi yang tersedia sangat singkat dapat diatasi dengan nanopartikel PLGA.

Kata Kunci: Infark miokard, Nanopartikel, Penyakit Jantung Koroner, Pitavastatin, PGLA

PITAVASTATIN COMBINED WITH PLGA DRUG DELIVERY SYSTEM AS A POTENTIAL ADJUVANT THERAPY FOR CORONARY ARTERY DISEASE

ABSTRACT

Background: During COVID-19 pandemic, people's mobility is decreased. This phenomenon leads to the increase of sedentary lifestyle hence increasing the risk of cardiometabolic diseases. One of the disease that has a strong connection with sedentary lifestyle is Coronary Artery Disease (CAD). CAD is the most common cardiovascular disease that causes death contributing as much as 12% of all death in the world. Percutaneous coronary intervention (PCI) therapy in the acute phase of myocardial infarct can lower the infarct area but the risk of ischemic-reperfusion injury limits its therapeutic effect.

Methods: This literature review uses journal articles that are sourced from online databases such as PubMed and Google Scholar. The literature search utilized several keywords such as "pitavastatin", "drug delivery system", "nanoparticle", "PLGA", "myocardial infarction", "ischemic-reperfusion injury". The search yielded 34 relevant literatures which used in this literature review

Discussion: Pitavastatin is a statin which possesses a significant effect on LDL-C, TG, and HDL-C. Furthermore, pitavastatin also possess cardioprotective effect on ischemic-reperfusion injury by decreasing oxidative stress and increasing intracellular antioxidant. PLGA nanoparticle is proven to increase the therapeutic effect of pitavastatin because of its ability to deliver timely and its anti-inflammatory effect. .

Conclusion: Pitavastatin encapsulated by PLGA nanoparticle has the ability to prevent ischemic-reperfusion injury. Current therapeutic strategy has not been able to deliver pitavastatin into the infarct site adequately in the timely manner hence PLGA needed as drug delivery system.

Keywords: Coronary Artery Disease (CAD), Myocardial Infarct (MI), Nanoparticle, Pitavastatin, PLGA

1. PENDAHULUAN

Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), yang kini menjadi krisis kesehatan global, mengejutkan otoritas kesehatan di seluruh dunia. Langkah-langkah yang diambil untuk membatasi penyebaran wabah COVID-19 telah menimbulkan masalah di seluruh populasi.^[1]

Rekomendasi kesehatan masyarakat dan tindakan pemerintah selama pandemi COVID-19 telah mengakibatkan banyak pembatasan pada kehidupan sehari-hari termasuk pembatasan sosial, dan dilakukan isolasi mandiri di rumah masing-masing. Meskipun langkah-langkah ini sangat penting untuk meredakan penyebaran wabah COVID-19, dampak dari pembatasan ini terhadap perilaku kesehatan dan gaya hidup di rumah di masa pandemi COVID-19 memiliki efek negatif pada semua tingkat intensitas

aktivitas fisik (aktivitas fisik berat, sedang, berjalan dan secara keseluruhan). Selain itu, waktu duduk harian meningkat dari 5 jam/hari menjadi 8 jam/hari. Konsumsi makanan dan pola makan (jenis makanan, perilaku makan yang tidak terkontrol, mengonsumsi makanan ringan atau camilan di antara waktu makan, jumlah makanan utama) lebih tidak sehat selama isolasi mandiri, dengan hanya pesta minuman keras/alkohol yang mengalami penurunan secara signifikan.^[2]

Isolasi mandiri di rumah juga menimbulkan efek negatif pada kesehatan mental dan kondisi emosional dan tingkat psikososial, dikaitkan dengan adanya perilaku gaya hidup yang tidak sehat, ketidakaktifan fisik dan sosial, kualitas tidur yang buruk, kebiasaan makan yang tidak sehat, dan semakin banyaknya orang

yang kehilangan pekerjaan/menjadi pengangguran.^[3]

Dikarenakan pandemi COVID-19, seluruh masyarakat diminta untuk tinggal di rumah untuk isolasi mandiri selama beberapa minggu hingga berbulan-bulan, yang dengan sendirinya merupakan tantangan terhadap risiko kesehatan yang signifikan. Data dari penelitian menunjukkan bahwa pengecilan otot terjadi dengan cepat, dapat dideteksi dalam dua hari setelah tidak aktif. Hilangnya massa otot ini dikaitkan dengan denervasi saraf, kerusakan *junction* neuromuskuler, dan peningkatan regulasi pemecahan protein, tetapi sebagian besar terjadi karena penurunan sintesis protein otot. Ketidakaktifan juga mempengaruhi homeostasis glukosa karena hanya beberapa hari pengurangan langkah atau istirahat di tempat tidur, mengurangi sensitivitas insulin, terutama di otot. Selain itu, kapasitas aerobik terganggu di semua tingkat kaskade O₂, dari sistem kardiovaskular, termasuk sirkulasi perifer, hingga fungsi oksidatif otot rangka. Keseimbangan energi positif selama ketidakaktifan aktivitas fisik dikaitkan dengan penimbunan lemak, terkait dengan inflamasi sistemik dan aktivasi pertahanan antioksidan, memperburuk kehilangan massa otot. Dampak sedentarisme, yang disebabkan oleh isolasi mandiri di masa pandemi COVID-19 terkait dengan sistem neuromuskuler, kardiovaskular, metabolik, dan endokrin. Gaya hidup menetap hanya beberapa hari saja sudah cukup untuk menginduksi hilangnya massa otot, kerusakan *junction* neuromuskuler dan denervasi saraf, resistensi insulin, penurunan kapasitas aerobik, penumpukan lemak dan inflamasi sistemik tingkat rendah.^[4]

Latihan rutin aktivitas fisik memainkan peran mendasar dalam mencegah dan mengobati penyakit kardiovaskular seperti obesitas, hipertensi, diabetes, dan sindrom metabolik. Selama pandemi yang disebabkan oleh COVID-19 dan dilakukan *lockdown*, orang telah banyak mengurangi mobilitas dan aktivitas motorik mereka, yang menyebabkan peningkatan kebiasaan gaya hidup yang tidak sehat (pola makan yang buruk,

aktivitas fisik yang kurang dan pola tidur yang terganggu), meningkatkan risiko terkait penyakit kardiometabolik.^[5,6]

Salah satu penyakit yang memiliki hubungan erat dengan gaya hidup sedentarisme adalah penyakit kardiovaskular. Wilayah Asia Tenggara, yang menyumbang seperempat populasi dunia dan 40% dari penduduk kurang mampu di dunia, menghadapi transisi epidemiologis yang cepat.^[7] Hal ini menyebabkan tingginya angka kematian dini akibat penyakit tidak menular (NCD), terutama dari penyakit kardiovaskular (CVD).^[8] Dari 7,9 juta PTM tahunan, di Asia 34% terjadi sebelum usia 60 tahun dibandingkan dengan 16% di kawasan Eropa dan 23% di negara lain. Separuh dari beban kardiovaskular dunia diperkirakan terjadi di Asia.^[9]

Penyakit kardiovaskular menduduki peringkat sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia, bertanggung jawab atas 17,1 juta kematian secara global setiap tahun. Penyakit jantung membunuh satu orang setiap 34 detik di Amerika Serikat. Beban penyakit ini memiliki dampak finansial yang besar pada sistem perawatan kesehatan global dan konsekuensi ekonomi utama bagi ekonomi dunia.^[10]

Penyakit Arteri Koroner (CAD) adalah penyebab kematian paling umum akibat penyakit kardiovaskular (45% dari semua penyakit kardiovaskular), dengan 7.200.000 kematian/tahun, atau 12 persen dari semua kematian di seluruh dunia.^[11] Prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia adalah 1,5% (1.017.290 pasien) pada tahun 2018.^[12]

Aterosklerosis adalah penyebab terpenting dari penyakit kardiovaskular termasuk CAD. Pembentukan plak aterosklerotik diprakarsai oleh retensi fokal lipoprotein apo B (LPs) pada subendotel matriks ekstraseluler. Lipoprotein Apo B dipertahankan oleh molekul aksesori kemudian dikumpulkan dan dioksidasi. Perkembangan plak tersebut berasal dari interaksi antara akumulasi lipid subendotel dan respon inflamasi. Di dalam intima dinding vaskuler, molekul adhesi dan reseptornya diinduksi sebagai respon terhadap akumulasi Lipoprotein Apo B.

Molekul-molekul ini termasuk VCAM-1, intracellular adhesion molecule-1, dan E-selectin. Sel fagositik mononuklear masuk ke subendotelium dan menelan LP yang ada di dinding intima dan diubah menjadi sel foam yang sarat kolesterol. Sel T, sel mast, dan sel inflamasi lain selain makrofag berkontribusi menimbulkan respon inflamasi. Sel otot polos kemudian bermigrasi ke intima dan mendorong pembentukan fibrous cap. Saat aterosklerosis berkembang, terdapat apoptosis makrofag dan akhirnya, area nekrosis dipenuhi dengan debris ekstraseluler, kristal kolesterol, protease, bahan prokoagulan dan faktor trombotik.^[13] Selain itu, angiogenesis dengan neovaskulatur prematur terimplikasi mudah terjadi perdarahan, akhirnya pertumbuhan dan perkembangan plak menjadi plak yang tidak stabil.^[14] Disrupsi plak juga bisa terjadi karena stres oksidatif, peradangan, dan molekul protease yang memecah kolagen kerangka plak, yang menyebabkan rupturnya plak dan menyebabkan infark miokard.^[13]

Percutaneous coronary intervention (PCI) pada fase akut infark miokard mengurangi luas infark, tetapi cedera reperfusi membatasi efikasi terapeutiknya.^[15] Setelah reperfusi arteri koroner, monosit/makrofag terakumulasi ke area infark. Pada fase akut, monosit inflamasi Ly-6Chigh menyusup ke area infark dan berdiferensiasi menjadi makrofag inflamasi 'M1'. Makrofag ini melepaskan sitokin inflamasi dan berbagai proteinase yang mendorong apoptosis kardiomyosit. Selanjutnya, makrofag 'M2' yang tidak mengalami inflamasi, menumpuk dan meningkatkan penyembuhan infark.^[16]

Setelah infark miokard (IM), jaringan iskemik menarik monosit inflamasi Ly6Chigh. Dalam waktu 30 menit setelah ligasi koroner, sel-sel ini banyak direkrut, awalnya bahkan melebihi jumlah neutrophil.^[17] Jumlah jaringan neutrofil mencapai puncaknya 24 jam setelah onset iskemia, sedangkan puncak monosit inflamasi sekitar hari ke 3. Perekrutan monosit Ly6Chigh bergantung pada MCP-1/kemokin CCR2 /interaksi reseptor kemokin.^[18] Selanjutnya, endotel meningkatkan ekspresi molekul adhesi

seperti selektin dan vascular cell adhesion molecule-1. Setelah direkrut, banyak monosit bisa berdiferensiasi menjadi makrofag inflamasi, maka marker F4/80 diekspresikan cukup tinggi beberapa hari setelah IM. Baik monosit dan makrofag menghasilkan sitokin inflamasi, katepsin, dan matriks metaloproteinase. Dipresumsikan, fungsi utama dari monosit dan makrofag ini adalah untuk menghilangkan debris, miosit yang mati, dan neutrofil apoptosis untuk mempersiapkan remodeling jaringan dan regenerasi jaringan.^[16]

Penyembuhan infark miokard (IM) adalah proses inflamasi yang rumit di mana monosit dan makrofag adalah efektor dan regulator sentral. Penyembuhan IM yang optimal bergantung pada derajat inflamasi yang sesuai dan resolusi waktu yang tepat. Sebagai penanda penting dari cedera reperfusi iskemia berat di miokardium, obstruksi mikrovaskuler (MVO) dan perdarahan intramyocardial (IMH) terjadi pada sejumlah besar pasien IM akut setelah terapi reperfusi. Mekanisme perekrutan monosit ke daerah MVO dan IMH selama proses penyembuhan dan pengaruhnya terhadap prognosis pasien masih belum jelas.^[19]

Monosit dan makrofag awalnya terakumulasi di zona perbatasan infark, kemungkinan karena akses vaskular masih utuh di miokardium yang berdekatan dengan jaringan yang mengalami iskemik. Seiring waktu, makrofag tersebut bermigrasi ke inti infark. Migrasi ini belum diamati secara langsung; Namun, jumlah monosit meningkat di inti infark lebih lambat dari pada zona perbatasan, menurut studi histologi yang dilakukan pada manusia.^[20]

Jika reperfusi terjadi dan tidak ada obstruksi mikrovaskuler, maka monosit dapat langsung didistribusikan ke inti infark segera setelah cedera iskemik. Peradangan awal diikuti oleh fase proliferasi di mana matriks baru dihasilkan untuk memberikan stabilitas mekanis ke ventrikel kiri. Tetapi jika fase ini terganggu, bekas luka infark bisa ruptur atau meluas, menyebabkan kematian mendadak dan dilatasi ventrikel kiri.^[16]

Kesadaran yang muncul tentang peran makrofag dalam inflamasi setelah

IM menunjukkan bahwa meskipun sel ini mutlak diperlukan untuk penyembuhan luka yang adekuat dan menghasilkan bekas luka yang stabil yang akan mempertahankan geometri ventrikel kiri, namun makrofag pro-inflamasi yang berlebihan juga berbahaya. Resolusi inflamasi yang tepat waktu, yaitu transisi dari Ly6Chigh ke fenotipe monosit Ly6Clow dalam infark, merupakan prasyarat untuk proses regeneratif. Jika kedua fase ini rusak dan peradangan infark masih ada, maka penyembuhan akan terhambat dan gagal jantung terjadi.^[16]

Terlepas dari tantangan, penargetan makrofag menghadirkan peluang menarik. Nanopartikel mungkin sangat cocok untuk mengantarkan obat ke makrofag. Dengan menggunakan enkapsulasi nanopartikel lipidoid, siRNA yang disuntikkan secara sistemik dikirim ke monosit dengan tepat, menghasilkan penurunan aktivitas kemokin CCR2. Akibatnya, perekrutan monosit proinflamasi, yang bergantung pada interaksi antara CCL2 dan CCR2 terhambat, menurunkan cedera reperfusion iskemia.^[16]

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah dengan pencarian dan tinjauan literatur dari berbagai pusat data daring dan search engine. Pusat data daring yang digunakan untuk mencari literatur adalah PubMed, sedangkan search engine yang digunakan adalah Google dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*pitavastatin*", "*drug delivery system*", "*nanoparticle*", "*PLGA*", "*myocardial infarction*", "*ischemic-reperfusion injury*". Literatur yang masuk dalam tinjauan pustaka ini adalah pustaka yang relevan dengan topik yang ingin ditinjau. Dari hasil pencarian literatur, 34 literatur relevan dan digunakan untuk tinjauan pustaka ini.

3. PEMBAHASAN

3.1 Pitavastatin

Pitavastatin (NK-104) adalah inhibitor 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG CoA) reduktase dan inducer reseptor *low density lipoprotein*

cholesterol (LDL-C) hepatosit. Statin memiliki struktur menyerupai HMG-CoA dan memiliki afinitas beribu kali lebih besar dengan HMG-CoA reduktase. Statin menghambat produksi mevalonate dari HMG-CoA dan mengurangi kadar kolesterol intraseluler sehingga merangsang aktivitas reseptor LDL dan meningkatkan *uptake* non-HDL dari sirkulasi sistemik.^[21, 22]

Struktur pitavastatin terdiri atas heptanoat sebagai struktur dasar, cincin kuinolin inti dan rantai samping yang mencakup bagian fluorofenil dan siklopropil.^[21,23] Gugus siklopropil menghasilkan beberapa keuntungan dibandingkan statin lainnya, termasuk penghambatan sintesis kolesterol yang efektif dan meningkatkan ekspresi lipoprotein lipase dan HDL pada dosis lebih rendah daripada statin lain, serta peningkatan aktivitas apolipoprotein A1 yang signifikan seiring berjalannya waktu.^[22] Dalam percobaan in vitro, pitavastatin berikatan dengan HMG-CoA reduktase dengan afinitas 1,6- dan 3,5 kali lipat lebih besar daripada simvastatin atau pravastatin.^[21] Pitavastatin menghambat HMG-CoA reduktase dengan cara kompetitif dan bergantung pada konsentrasi yaitu 2,4 kali lebih kuat dari simvastatin dan 6,8 kali lebih kuat dari pada pravastatin.^[21, 22, 23] Pitavastatin juga meningkatkan pengikatan reseptor LDL dan internalisasi LDL, dengan peningkatan pengikatan 2,7 kali lipat pada 10^{-6} M ($P < 0,01$ vs. tanpa pitavastatin) dan peningkatan internalisasi 2,4 kali lipat pada 10^{-6} M ($P < 0,01$).^[22] Pitavastatin juga berperan menghambat sintesis kolesterol dan meningkatkan ekspresi mRNA reseptor LDL secara signifikan dibanding atorvastatin dan simvastatin di percobaan in vitro. Hasil uji klinis ini menunjukkan pitavastatin menurunkan LDL-C lebih efektif dengan dosis yang lebih rendah dibanding statin lain.^[21, 22, 23]

Studi pada sel HepG2 secara in vitro menunjukkan bahwa pitavastatin mendorong degradasi apolipoprotein B (apoB) yang baru disintesis, mengurangi *very low density lipoprotein cholesterol* (VLDL-C), sekresi apoB, dan meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase 30% lebih

banyak dari statin lainnya. Bahkan, pitavastatin tampaknya memiliki efek menguntungkan pada kadar HDL-C. Sebuah studi berbasis ELISA di HepG2 sel, misalnya, menunjukkan bahwa pitavastatin 3 μM secara dependen menginduksi ekspresi apoA1 - komponen protein utama HDL-C - lebih besar daripada simvastatin 10 μM atau atorvastatin 30 μM . Selanjutnya, pitavastatin meningkatkan ekspresi mRNA transporter ABCA1 (protein pengatur *efflux* kolesterol).^[22]

3.2 Farmakokinetik, Keamanan dan Toleransi

Penyerapan oral pitavastatin, pada 80%, kedua setelah fluvastatin dan tingkat pengikatan proteinnya juga termasuk yang tertinggi (> 95% untuk pitavastatin, simvastatin, atorvastatin dan lovastatin vs. 50% untuk pravastatin).^[21, 23] Bioavailabilitas pitavastatin adalah >60%, lebih tinggi dari statin lainnya. Kebanyakan statin diberikan secara oral sebagai bentuk asam aktif. Lovastatin, simvastatin dan atorvastatin dimetabolisme terutama oleh CYP3A4, fluvastatin dan rosuvastatin dimetabolisme oleh CYP2C9. Tidak seperti statin lainnya, gugus siklopropil pitavastatin mengurangi metabolisme obat oleh sitokrom P450 (CYP)3A4 dan hanya memungkinkan sebagian kecil metabolisme yang secara klinis tidak signifikan oleh CYP2C9.^[21, 23, 22] Pitavastatin bersifat lipofilik, namun sifat metabolisme pitavastatin mirip dengan statin hidrofilik, diklasifikasikan sebagai tipe non-CYP.^[23] Akibatnya hanya sejumlah kecil pitavastatin yang dimetabolisme dan sebagian besar fraksi yang tersedia dari dosis oral diekskresikan tidak berubah dalam empedu dan diserap kembali oleh usus halus untuk resirkulasi enterohepatik.^[21, 22] Kurang dari 5% dosis pitavastatin diekskresikan di air seni. Selain itu, studi dengan mikrosom hati manusia menunjukkan bahwa pitavastatin dan laktonnya mengalami metabolisme yang terbatas.^[21] Proses metabolisme tersebut berkontribusi menjelaskan peningkatan ketersediaan pitavastatin dibandingkan sebagian besar statin lain, durasi kerjanya yang lama, memungkinkan pemberian dosis sekali

sehari.^[21, 22] Pitavastatin dan laktonnya tidak memiliki efek menghambat pada CYP dan inhibitor CYP3A4 tidak mempengaruhi kadar pitavastatin. Data ini menunjukkan bahwa pitavastatin memiliki interaksi obat-obat, makanan-obat yang minimal melalui kompetisi CYP, terutama CYP3A4, dan oleh karena itu, mungkin lebih aman untuk digunakan daripada statin lain dalam kombinasi dengan berbagai obat yang dimetabolisme CYP.^[23, 22]

Keamanan, tolerabilitas dan farmakokinetik pitavastatin dan lakton pitavastatin telah diteliti. Hasil suatu penelitian menunjukkan pitavastatin cepat diserap dengan median T_{max} 1.0–1.8 jam. C_{max} dan AUC untuk pitavastatin dan lakton pitavastatin meningkat proporsional sesuai dosis untuk administrasi tunggal dan ganda sekali sehari dan tidak ada akumulasi obat yang relevan. Rata-rata $t_{1/2}$ adalah 8–9 jam setelah pemberian dosis tunggal dan 9–12 jam setelah dosis multipel. Dalam penelitian ini, pitavastatin 1–64 mg dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek samping serius dan tidak ada perubahan signifikan dalam keselamatan atau parameter laboratorium.^[22]

3.3 Efek Pleiotropik

Sebuah studi menunjukkan menunjukkan bahwa pitavastatin menghasilkan perubahan yang lebih signifikan dari *baseline* pada LDL-C, TG, dan HDL-C pada pasien dengan hiperkolesterolemia dan sindrom metabolik.^[21] Seperti statin lainnya, pitavastatin memiliki sejumlah efek pleiotropik yang diharapkan berkontribusi pada pengurangan risiko residu kardiovaskular. Misalnya, pitavastatin dapat meningkatkan fungsi endotel; mengurangi aktivasi, migrasi monosit, penanda inflamasi dan oksidasi; menghambat adhesi monosit-endotel, pembentukan trombus, diferensiasi adiposit; mengurangi pembentukan sel busa dan akumulasi kolesterol; dan stabilisasi plak.^[21, 24]

1. Fungsi endotel

Disfungsi endotel merupakan penanda awal untuk aterosklerosis dan merupakan prediksi kejadian kardiovaskular di masa depan. Hal ini

sering terjadi pada penderita hiperkolesterolemia, penyakit arteri koroner, diabetes tipe 2 dan ditandai dengan penurunan kadar nitrat oksida turunan endotelium (eNO) dan peningkatan kadar endotelin-1 (ET-1). Untuk mengevaluasi efek pitavastatin pada fungsi endotel, sebuah penelitian melakukan analisis *microarray* DNA pada kultur sel endotel vena umbilikalis manusia (HUVEC) diinkubasi dengan atau tanpa pitavastatin. Setelah 8 jam, pitavastatin meningkatkan kadar mRNA nitrat oksida synthase-3 (eNOS) dan penurunan tingkat mRNA ET-1^[21]. Pitavastatin meningkatkan fungsi endotel, produksi oksida nitrat, menghambat sel adhesi, dan mengurangi kontraksi sel otot polos.^[24] Efek ini cenderung meningkatkan relaksasi vaskular dan menghambat agregasi trombosit, proliferasi sel otot polos pembuluh darah, dan interaksi endotel-leukosit.^[21] Bahkan pada dosis rendah, pitavastatin menghambat proliferasi sel otot polos arteri koroner manusia lebih baik daripada atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, dan pravastatin.^[24]

Pitavastatin juga dikaitkan dengan penurunan kekakuan arteri karotis dan perbaikan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel dibandingkan tanpa statin. Dilatasi secara signifikan lebih besar pada pasien dengan hiperkolesterolemia diobati dengan pitavastatin 2 mg sehari dibandingkan dengan atorvastatin 10 mg penerima setiap hari (11,5% vs 8,6%; $p < 0,001$). Selain itu, pitavastatin dikaitkan dengan pemulihan fungsi endotel pada perokok kronis.^[24]

2. Stabilisasi plak

Statin dianggap dapat mengurangi risiko penyakit jantung koroner dengan memperbaiki komposisi dan stabilitas plak yang rentan dengan meningkatkan deposisi kolagen dan menurunkan infiltrasi makrofag.^[24] Efek menguntungkan dari pitavastatin pada plak koroner terlihat pada kelinci diobati dengan pitavastatin 0,5 mg/kg selama 16 minggu. Pitavastatin mengurangi kadar lipid plasma dan menurunkan area lesi aorta sebesar 39%, mengurangi area positif makrofag di plak aorta sebesar

39%, meningkatkan area yang ditempati oleh kolagen dan α -SMA masing-masing 66% dan 92%, meningkatkan ketebalan rata-rata dari α -SMA pada plak sebesar 97% dan mengurangi indeks kerentanan kardiovaskular sebesar 76%. Meskipun penelitian belum memastikan apakah pitavastatin mengurangi risiko kardiovaskular pada manusia, *Japan Assessment of Pitavastatin dan Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome (JAPAN-ACS)* menunjukkan bahwa pitavastatin menginduksi penurunan 17% volume plak pada pasien dengan SKA. Hasil ini menunjukkan bahwa pitavastatin memiliki potensi untuk mengurangi risiko kardiovaskular pada orang dengan SKA oleh memperbaiki komposisi plak aterosklerotik dan stenosis.^[21]

3. Anti-inflamasi

Studi *in vitro* menunjukkan bahwa tingkat inflamasi menentukan derajat ketebalan neointimal pada pembuluh darah yang cedera dan karena itu memainkan peran penting dalam restenosis setelah pemasangan stent. Sebuah penelitian pada pembuluh koroner babi setelah pemasangan stent menunjukkan bahwa pemberian pitavastatin 40 mg dalam 7 hari sebelum pemasangan stent sampai 3 atau 28 hari setelah pemasangan stent menghambat respon inflamasi pada luka arteri koroner. Pemindaian mikroskop elektron menunjukkan bahwa terjadi penurunan tingkat infiltrasi sel inflamasi secara signifikan di pembuluh darah yang diobati dibandingkan tidak diobati.^[21]

Efek anti-inflamasi diamati dengan pitavastatin dalam studi *in vitro* termasuk penghambatan protein reaktif C (CRP) terinduksi IL-8 yang diproduksi oleh sel endotel, penurunan tumor-necrosis factor- α serum yang signifikan dari baseline pada pasien dengan ACS monosit chemoattractant protein-1, dan penghambatan ekspresi pentraxin 3 (PTX3).^[21, 24] Jumlah *high sensitivity CRP* (hsCRP), yang tinggi merupakan faktor risiko independen SKA. Pitavastatin menghambat inhibitor aktivator plasminogen-1 (PAI-

1) dan menginduksi aktivator plasminogen jaringan dan trombomodulin, proses yang mungkin menguntungkan pada kejadian aterotrombosis.

Dalam sebuah uji komparatif dengan statin lain, pitavastatin 2 mg atau 4 mg sehari dikaitkan dengan penurunan yang serupa dalam kadar hsCRP dengan simvastatin 20 mg atau 40 mg setiap hari dalam suatu studi 12 minggu pada pasien dengan hiperkolesterolemia atau dislipidemia campuran.^[24]

4. Antioksidan

Pitavastatin telah terbukti mengurangi pembentukan spesies oksigen reaktif dan meningkatkan produksi Apo-A1.^[24] Diketahui juga bahwa akumulasi LDL teroksidasi dalam sel busa merupakan pusat pembentukan plak aterosklerotik. Penelitian telah menunjukkan bahwa partikel HDL dapat melindungi LDL melawan oksidasi melalui aksi serum paraoxonase 1 manusia (PON1), suatu komponen intrinsik dari HDL. Untuk menyelidiki efek statin pada tingkat PON1 in vitro, uji reporter gen digunakan untuk mengukur transkripsi gen PON1 dalam sel HepG2 hepatoma dan ginjal embrionik manusia. Pitavastatin, simvastatin, dan atorvastatin masing-masing secara signifikan meningkatkan aktivitas promotor PON1.^[21]

5. Efek kardioprotektif

Efek ini masih berhubungan dengan beberapa efek anti-inflamasi dan anti-oksidasi yang dijelaskan di atas. Studi yang dilakukan oleh Malik dkk. mengungkapkan bahwa pengobatan pitavastatin dapat melindungi miokardium dari perkembangan dan progresivitas cedera iskemik-reperfusi (IR) pada tikus. Efek menguntungkan dari pitavastatin disebabkan karena melemahnya stres oksidatif akibat peningkatan sistem pertahanan antioksidan intraseluler (GSH, SOD, CAT, dan GSHPx) dan penurunan sinyal inflamasi melalui penekanan TNF- α , IKK, dan NF- κ B. Hasil penelitian saat ini juga menunjukkan bahwa pitavastatin mempertahankan

fungsi jantung dengan meningkatkan pAkt, (p) ekspresi protein e-NOS dan pengurangan inaktivasi NO, yang menghasilkan peningkatan bioavailabilitas NO. Studi tersebut menunjukkan bahwa pitavastatin mempertahankan morfologi miokard normal pada miokardium IR melalui pengaturan jalur apoptosis dengan meningkatkan anti-apoptosis Bcl-2 dan penurunan pro-apoptosis Bax dan Caspase-3. Jadi, efek kardioprotektif baru pitavastatin ini tampaknya membatasi ukuran infark dengan mempertahankan miokardium di zona serabut iskemik, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan fungsi kontraktile dan peningkatan cadangan inotropik.^[25]

Peningkatan aktivitas serum CK-MB dan penurunan tingkat LDH pada kelompok kontrol IR. Terapi sebelum IR dengan 0,64 mg/kg pitavastatin selama 14 hari secara signifikan menurunkan CK-MB serum dan meningkatkan kadar LDH miokard. Temuan ini menunjukkan pitavastatin juga berperan menjaga integritas struktural dan mencegah kebocoran enzim ini dari miokardium. Pitavastatin mempertahankan morfologi normal miokardium tanpa bukti terjadinya inflamasi, edema, dan kerusakan miosit sehingga menunjukkan efek kardioprotektif.^[25]

3.4 Nanopartikel PLGA

Sejak beberapa dekade terakhir, berbagai nanomaterial telah diimplementasikan fungsinya sebagai salah satu pilihan modalitas *screening*, diagnostik, dan terapeutik. Hal ini dikarenakan sifat yang dimiliki oleh nanopartikel PLGA ini sangat membantu dalam pengantaran zat aktif ke target spesifik dengan lebih cepat dan tepat dibandingkan metode penghantaran konvensional.^[26]

Dengan kemampuannya dalam mengantarkan obat secara spesifik, aplikasi nanopartikel PLGA sebagai modalitas terapeutik yang berkaitan dengan proses inflamasi menjadi semakin masuk akal karena sistem pengantaran obat dengan nanopartikel PLGA mampu memberikan efek anti inflamatoris secara lokal tanpa menimbulkan efek samping akibat pemberian secara

sistemik terutama parenteral.^[27, 28] Telah digunakan selama lebih dari empat puluh tahun, nanopartikel PLGA mampu mengenkapsulasi zat aktif yang bersifat hidrofobik dan hidrofilik dan tidak terlalu menimbulkan kekhawatiran mengenai keamanannya.

Penelitian yang dilakukan Katsuki, et al. pada 2014 menunjukkan bahwa pitavastatin yang dihantarkan dengan sistem penghantaran obat yang menggunakan nanopartikel *poly(DL-lactide-co-glycolide)* (PLGA) mampu menghambat destabilisasi atau ruptur yang terjadi pada plak aterosklerotik.^[28] Hal ini bisa dicapai dengan kemampuan makrofag untuk meng-*uptake* nanopartikel PLGA sehingga memiliki potensi untuk meningkatkan aktivitas antiinflamatoris dari pitavastatin. Kemampuan *uptake* dari makrofag ini dibuktikan dengan data yang menunjukkan bahwa kadar kontras yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA di dalam sitosol dan lisosom makrofag lebih tinggi dibandingkan dengan kadar kontras saja. Mendukung data tersebut, penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 menemukan bahwa *uptake* pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA dua kali lipat lebih cepat dan bertahan lebih lama di dalam sel dibandingkan dengan pitavastatin saja.^[29] Pemberian pitavastatin yang terenkapsulasi dengan nanopartikel PLGA mampu menurunkan insidensi kerusakan *fibrous cap* serta biomarker serum (MCP-1, CD40L, VEGF, dan faktor von Willebrand) yang menandakan terjadinya destabilisasi atau bahkan ruptur pada plak aterosklerotik.^[28, 29] Selain itu, pemberian pitavastatin yang terenkapsulasi dengan nanopartikel PLGA juga mengurangi luas plak aterosklerotik dibandingkan dengan tanpa terapi ataupun dengan yang diberikan pitavastatin saja.

Pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA juga mampu mencegah terjadinya cedera iskemik-reperfusion miokardial pada pasien infark miokard.^[28] Kemampuan itu diduga karena fakta bahwa selama ini, tindakan pencegahan untuk cedera iskemik-reperfusion miokardial mengalami hambatan atau kendala dikarenakan penghantaran obat yang kurang adekuat

dalam celah waktu yang ada.^[30] Inadekuasi tersebut akan sangat mempengaruhi efektivitas pitavastatin dalam mencegah terjadinya cedera iskemik-reperfusion. Oleh karena itu, target terapeutik dari pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA adalah aktivasi dari kinase PI3K, Akt and Erk1/2 yang terkenal sebagai kinase penyelamat cedera reperfusion atau *reperfusion injury salvage kinase* (RISK). Efek terapeutik yang ditimbulkan oleh pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA adalah dengan menghambat jalur pensinyalan MCP-1/CCR-2 dengan cara menginaktivasi produksi sitokin NF- κ B sehingga menurunkan inflamasi yang ditimbulkan oleh makrofag. Nanopartikel yang diinjeksikan secara intravena akan terakumulasi di miokardium yang mengalami cedera, termasuk yang diakibatkan oleh iskemik-reperfusion. Dengan fakta bahwa sistem penghantaran dengan nanopartikel PLGA akan meningkatkan permeabilitas vaskular, sistem penghantaran ini memiliki potensi untuk penanganan cedera iskemik-reperfusion dengan menargetkan sel-sel inflamatoris yaitu makrofag dan monosit.^[31] Penelitian preklinik yang dilakukan pada tahun 2016 menunjukkan bahwa pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA mampu mengurangi jumlah miosit yang mengalami apoptosis dan nekrosis akibat cedera iskemik-reperfusion melalui peningkatan antioksidan endogen, sintase nitrat oksida, dan supresi dari NF- κ B terutama yang berkaitan dengan sel makrofag.^[32]

Gagal jantung akibat *remodelling* dan dilatasi yang terjadi pada ventrikel kiri setelah terjadinya infark miokardium yang mengalami peningkatan prevalensi ini menandakan adanya peningkatan kebutuhan terhadap modalitas kardioprotektif untuk menyempurnakan proses *remodelling* ventrikel kiri setelah infark.^[33] Inflamasi yang terjadi pada miokardium karena aktivitas dari monosit setelah infark diduga menjadi penyebab dari terjadinya *remodelling* yang terjadi pada ventrikel kiri.^[28] Penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 menunjukkan bahwa pitavastatin yang dienkapsulasi nanopartikel PLGA mampu

menghambat inflamasi yang terjadi setelah infark miokardium dengan mensupresi mobilisasi monosit ke dalam miokardium, menghambat pelepasan monosit yang diakibatkan Ang II, dan menurunkan fibrosis dan dilatasi ventrikel kiri.^[34] Monosit yang diproduksi oleh limpa sesaat setelah terjadinya infark miokardium akan terakumulasi pada miokardium yang mengalami infark untuk melakukan perbaikan. Reseptor angiotensin tipe I pada monosit akan membentuk dimer reseptor pada saat mobilisasinya dari limpa ke lokasi infark. Mobilisasi ini akan diinhibisi oleh delesi dari reseptor tersebut yang menandakan bahwa pensinyalan yang dimediasi angiotensin tipe II mengatur mobilisasi monosit pada awal infark miokardium. Data dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa reduksi dari pelepasan monosit yang dimediasi oleh angiotensin tipe II oleh pitavastatin yang dienkapsulasi oleh nanopartikel PLGA sangat mampu menurunkan inflamasi setelah infark miokardium.^[34] Penurunan akumulasi monosit karena pitavastatin yang dienkapsulasi oleh nanopartikel PLGA ini, selain dengan menurunkan mobilisasi monosit, dengan menghambat produksinya dari sumsum tulang. Hal ini disebabkan oleh dengan pemberian pitavastatin yang dienkapsulasi oleh nanopartikel PLGA, terjadi penurunan selama 3 hari setelah infark miokardium.

4. KESIMPULAN

Pandemi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) membuat perubahan di seluruh dunia. Masyarakat mengurangi mobilitas dan aktivitas motorik mereka, yang menyebabkan peningkatan kebiasaan gaya hidup sedentarisisme. Gaya hidup ini erat hubungannya dengan penyakit kardiovaskuler. Aterosklerosis adalah penyebab terpenting dari penyakit CAD. Disrupsi plak dapat terjadi akibat banyak hal dan menyebabkan infark miokard. Penyembuhan infark miokard (MI) adalah proses inflamasi yang rumit yang melibatkan monosit dan makrofag. Pitavastatin memiliki efek kardioprotektif pada cedera iskemia reperfusi dengan menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan intraseluler. Nanopartikel PLGA mampu

meningkatkan efek terapeutik, dari pitavastatin, terutama terkait cedera iskemik-reperfusi dengan sistem penghantaran zat aktif yang cepat dan sifat anti-inflamasi yang dimilikinya. Sehingga pitavastatin yang dienkapsulasi dengan nanopartikel PLGA mampu mencegah terjadinya cedera iskemik-reperfusi miokardial pada pasien infark miokard. Tindakan pencegahan untuk cedera iskemik-reperfusi miokardial yang seringkali mengalami hambatan dalam penghantaran obat akibat durasi yang tersedia sangat singkat dapat diatasi dengan nanopartikel PLGA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Clemente-Suárez V, Dalamitros A, Beltran-Velasco A, Mielgo-Ayuso J, Tornero-Aguilera JF. Social and Psychophysiological Consequences of the COVID-19 Pandemic: An Extensive Literature Review. *Front Psychol.* 2020; 11(580225): p. 1-15.
2. Ammar A. , Brach M., , Trabelsi K., , Chtourou H., , Boukhris O., M. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients.* 2020; 12:6(1583).
3. Ammar A, Trabelsi K, Brach M, Chtourou H, Boukhris O. Effects of home confinement on mental health and lifestyle behaviours during the COVID-19 outbreak: insight from the "ECLB-COVID19" multi countries survey. [Online].; 2020 [cited 2020 19]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20091017v1>.
4. Narici M, De Vito G, Franchi M, Paoli A, Moro T, Marcolin G, et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci.* 12:1-22. 2020;: p. 1-22.
5. Chopra S, Ranjan P, Malhotra A, Sahu A, Dwivedi S. Development and validation of a questionnaire to evaluate the impact of COVID-19 on lifestyle-related behaviours: eating

- habits, activity and sleep behaviour. *Public Health Nutrition*. 2020;: p. 1-16.
6. Polero P, Rebollo-Seco C, Adsuar J, Pérez-Gómez J. Physical Activity Recommendations during COVID-19: Narrative Review. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 18(65).
 7. Dhillon P, Jeemon P, Arora N, Mathur P, Maskey M, Sukirna R. Status of epidemiology in the WHO South-East Asia region: burden of disease, determinants of health and epidemiological research, workforce and training capacity. *Int J Epidemiol*. 2012.
 8. World Health Organisation. Noncommunicable diseases in the South-East Asia Region, 2011: situation and response. ; 2012.
 9. Ohira T , Iso H. Cardiovascular disease epidemiology in Asia: an overview. *Circ J* 2013;77:1646–52. *Circulation Journal*. 2013.
 10. Beltrame JF , Dreyer R , Tavella R , Gaze D. Coronary artery disease - current concepts in epidemiology, pathophysiology, diagnostics and treatment. *intech open*. 2012 Mar 16.
 11. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva;: 2004.
 12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018. ; 2018.
 13. Kim KS , Khang G , Lee D. Application of Nanomedicine in Cardiovascular Diseases and Stroke. *Current Pharmaceutical Design*. 2011; 17(18): p. 1825-1833.
 14. Slevin M, Badimon L, Grau-Olivares M, Ramis J, Sendra J, Morrision M, et al. Combining nanotechnology with current biomedical knowledge for the vascular imaging and treatment of atherosclerosis. *Mol Biosyst*. 2010;: p. 445-50.
 15. Koga J , Matoba T , Egashira K. Anti-inflammatory Nanoparticle for Prevention of Atherosclerotic Vascular Diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2016; 23(7): p. 757-765.
 16. Frantz S , Nahrendorf M.. Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res*. 2014; 102(2): p. 240-248.
 17. Jung K, Kim P, Leuschner F, Gorbato R, Kim J, Ueno T, et al. Endoscopic Time-Lapse Imaging of Immune Cells in Infarcted Mouse Hearts. *Circulation research*, 112(6), 891–899. 2013; 112(6).
 18. Nahrendorf M, Swirski F, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo J, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *The Journal of experimental medicine*. 2007; 204(12): p. 3037-47.
 19. Ye Y, Basse-Lusebrink T, Arias-Loza P, Kocoski V, Kampf T, Gan Q, et al. Monitoring of Monocyte Recruitment in Reperfused Myocardial Infarction With Intramyocardial Hemorrhage and Microvascular Obstruction by Combined Fluorine 19 and Proton Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation, AHA*. 2013; 128(17): p. 1878-1888.
 20. van der Laan A, Ter Horst E, Delewi R, Begieneman M, Krijnen P, Hirsch A, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *European heart journal*. 2014; 35(6): p. 376-85.
 21. Saito Y. Pitavastatin: An Overview. *Atherosclerosis Supplements*. 2011 November; 12(3).
 22. Catapano AL. Pitavastatin – pharmacological profile from early phase studies. *Atherosclerosis Supplements*. 2010; 11.
 23. Alagona P. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evidence*. 2010 October;(5).
 24. Silva PM. Are All Statins the Same? Focus on the Efficacy and Tolerability of Pitavastatin. *Am J Cardiovascular Drugs*. 2011; 11(2).
 25. Malik S, Sharma A, Bharti S, Nepal S, Bhatia J, Chandra T, et al. In Vivo Cardioprotection by Pitavastatin From Ischemic-reperfusion Injury Through Suppression of IKK/NF-κB

- and Upregulation of pAkt-e-NOS. *J Cardiovascular Pharmacology*. 2011 August; 58(2).
- 26 Danhier F, Ansorena E, Silva J, Coco R, Breton AL, Preat V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release*. 2012 Juli; 161(2): p. 505-522.
 - 27 Koga JI, Matoba T, Egashira K. Anti-inflammatory Nanoparticle for Prevention of Atherosclerotic Vascular Diseases. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016 Juli ; 23(7): p. 757-765.
 - 28 Katsuki S, Matoba T, Nakashiro S, Sato K, Koga J, Nakano K, et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Inhibits Atherosclerotic Plaque Destabilization/Rupture in Mice by Regulating the Recruitment of Inflammatory Monocytes. *Circulation*. 2014 Februari; 129(8): p. 896-906.
 - 29 Liu H, Bao P, Li L, Wang Y, Xo C, Deng M, et al. Pitavastatin nanoparticle-engineered endothelial progenitor cells repair injured vessels. *Nature Scientific Reports*. 2017 Desember; 7.
 - 30 Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting Myocardial Reperfusion Injury — The Search Continues. *New England Journal of Medicine*. 2015 Agustus; 373(11): p. 1073-1075.
 - 31 Nagaoka K, Matoba T, Mao Y, Nakano Y, Ikeda G, Egusa S, et al. A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Induces Cardioprotection from Ischemia-Reperfusion Injury via Activation of PI3K/Akt Pathway and Anti-Inflammation in a Rat Model. *PLoS One*. 2015 Juli; 10(7): p. e0132451.
 - 32 Malik S, Sharma AK, Bharti S, Nepal S, Bhatia J, Nag C, et al. In Vivo Cardioprotection by Pitavastatin From Ischemic-reperfusion Injury Through Suppression of IKK/NF-kB and Upregulation of pAkt-e-NOS. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2011 Agustus; 58(2): p. 199-206.
 - 33 Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair. *Circulation*. 2011 Juni; 121(22): p. 2437-2445.
 - 34 Mao Y, Koga JI, Tokutome M, Matoba T, Ikeda G, Nakano K, et al. Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin to Monocytes/Macrophages Inhibits Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction by Inhibiting Monocyte-Mediated Inflammation. *International Heart Journal*. 2017 Juli; 58(4): p. 615-623.