

PSORIASIS DAN PENYAKIT ARTERI KORONER: APAKAH BERHUBUNGAN?

Sidhi Laksono¹, Wincent Candra²

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Banten, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

Submitted: December 2021

|Accepted: February 2021

|Published: March 2022

ABSTRAK

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi umum yang bersifat kronis. Penyakit ini dapat menyebabkan penurunan yang signifikan terhadap kualitas hidup seseorang. Inflamasi sistemik psoriasis diduga berperan dalam meningkatkan kejadian penyakit jantung koroner. Penyakit jantung koroner pada pasien psoriasis merupakan beban ekonomi yang signifikan. Maka dari itu, penting bagi seorang dokter untuk memahami dan mencegah terjadinya penyakit jantung koroner pada populasi ini. Ulasan ini bertujuan untuk mengulas hubungan antara psoriasis dan kejadian penyakit jantung koroner, mekanisme yang mendasarinya, serta dampak dari pengobatan masing-masing penyakit terhadap satu sama lain. Faktor risiko antara psoriasis dan penyakit jantung koroner bersifat tumpang tindih. Patologi yang mendasari kedua penyakit adalah inflamasi. Inflamasi dan pengobatan salah satu penyakit ini dapat berdampak pada penyakit lainnya. Psoriasis dan penyakit jantung koroner saling berkaitan satu sama lain.

Kata kunci: faktor risiko, pengobatan, penyakit jantung koroner, psoriasis

ABSTRACT

Psoriasis is a common chronic inflammatory disease. This disease can cause a significant reduction in a person's quality of life. Systemic inflammation of psoriasis is thought to play a role in increasing the incidence of coronary heart disease. Coronary heart disease in psoriasis patients is a significant economic burden. Therefore, it is important for a doctor to understand and prevent the occurrence of coronary heart disease in this population. This review aims to review the relationship between psoriasis and the incidence of coronary heart disease, the underlying mechanisms, and the impact of the treatment of each disease on the other. There are overlapping risk factors for these two conditions. The underlying pathology of these two diseases is inflammation. The inflammation and treatment of one of these diseases might have an impact on the other. Psoriasis and coronary heart disease are closely related to each other.

Keywords: coronary heart disease, psoriasis, risk factors, treatment

Pendahuluan

Psoriasis adalah penyakit inflamasi umum kronis yang dapat menyebabkan penurunan yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien.^{1,2} Saat ini, psoriasis dikaitkan dengan inflamasi sistemik dan berbagai komorbiditas. Di antaranya termasuk penyakit jantung koroner.^{3,4} Penyakit jantung koroner adalah penyakit yang diakibatkan adanya pembentukan ateroma pada pembuluh darah yang mensuplai jantung sehingga terjadi penyempitan pembuluh darah jantung. Penyakit jantung koroner mencakup berbagai gangguan klinis dari aterosklerosis asimtomatik dan angina stabil hingga sindrom koroner akut (angina tidak stabil, *non-st-segment elevation myocardial infarction*, dan *st-segment elevation myocardial infarction*).⁵ Di Amerika Serikat dan China, kejadian faktor risiko kardiovaskular khususnya penyakit jantung koroner pada pasien psoriasis meningkat.^{6,7} Peningkatan insidensi kejadian kardiovaskular pada pasien psoriasis dapat dijelaskan oleh beberapa mekanisme. Peradangan sistemik secara sinergis terjadi pada psoriasis dan penyakit jantung koroner.⁸ Komorbiditas kardiovaskular pada pasien dengan psoriasis dikaitkan dengan peningkatan

beban ekonomi dan kesehatan yang sangat besar.^{9,10} Oleh karena itu, dokter harus menyadari risiko kardiovaskular pada pasien dengan psoriasis, dan memberikan perawatan yang tepat untuk mencegah terjadinya penyakit jantung koroner di kemudian hari.

Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah mengulas hubungan antara psoriasis dan kejadian penyakit jantung koroner, mekanisme yang mendasarinya, serta dampak dari pengobatan masing-masing penyakit terhadap satu sama lain.

Faktor Risiko Psoriasis dan Penyakit Jantung Koroner.

Diabetes Melitus Tipe 2

Sebuah tinjauan sistematis oleh Holm dan Thomsen (2019) melaporkan bahwa prevalensi rata-rata diabetes melitus tipe 2 pada pasien psoriasis adalah sekitar 11,6%.¹¹ Hubungan antara psoriasis dan diabetes berada pada kondisi inflamasi yang disebabkan psoriasis dan penyakit jantung koroner, diabetes dengan resistensi insulinnya menyebabkan terjadinya inflamasi pada tubuh. Secara genetik, beberapa gen (PTPN22, ST6GAL1, JAZF1) telah dikaitkan dengan diabetes melitus tipe 2 dan psoriasis.¹² Penelitian Gyldenløve *et al.* (2015) menyatakan hipotesis

Tinjauan Pustaka

Syifa' *MEDIKA*, Vol.12 (No. 2), Maret 2022, 72-84

psoriasis meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 telah ada semenjak 1966 dan didukung beberapa studi lainnya.¹³⁻¹⁶ Faktor genetik dan perilaku risiko diabetogenik pada pasien dengan psoriasis diduga merupakan penyebabnya. Selain itu, peningkatan kadar sitokin inflamasi seperti interleukin-1 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) juga memainkan peran penting dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2 dengan mempromosikan resistensi insulin dan apoptosis sel beta. Pentingnya peradangan dalam interaksi antara psoriasis dan diabetes tipe 2 didukung oleh fakta bahwa semakin berat psoriasis pasien semakin tinggi risiko diabetes melitus tipe 2 terjadi.¹³ Jalur tambahan yang diduga terlibat pada diabetes melitus 2 dan psoriasis adalah jalur *glucagon-like peptide-1* (GLP-1).¹⁷ Penelitian Fausrchou *et al.* (2013) menunjukkan adanya peningkatan ekspresi reseptor GLP-1. Peningkatan ini diduga akibat dari adanya infiltrasi sel imun pada plak psoriasis.¹⁷

Merokok

Merokok meningkatkan risiko penyakit jantung koroner. Penelitian oleh Naldi (2016) menunjukkan bahwa pasien dengan psoriasis memiliki kecenderungan sebelumnya adalah

seorang perokok aktif. Lebih dari itu, semakin banyak jumlah konsumsi rokok per hari, semakin meningkatkan risiko terjadinya psoriasis.¹⁸ Selain itu, sebuah meta-analisis oleh Armstrong *et al.* (2014) juga turut mendukung hal tersebut, merokok merupakan faktor risiko independen terjadinya psoriasis dan pasien dengan psoriasis yang terus merokok memiliki kecenderungan merokok dengan lebih intens lagi dibandingkan dengan pasien tanpa psoriasis.¹⁹ Beberapa mekanisme patofisiologi dapat menjelaskan hubungan merokok dengan psoriasis. Reseptor asetilkolin nikotinik tidak hanya ditemukan di sistem saraf dan medula adrenal, tetapi juga ditemukan di jaringan lain, seperti keratinosit kulit dan sel inflamasi. Merokok menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan produksi radikal bebas berbahaya, mengganggu jalur sinyal yang berpengaruh pada kejadian psoriasis seperti *mitogen-activated protein kinase*, faktor inti kappa B (NF- κ B), dan jalur JAK-STAT. Nikotin juga menginduksi peningkatan sekresi beberapa sitokin seperti interleukin (IL)-12, TNF- α , IL-2, dan *granulocyte colony-stimulating factor*, yang memainkan peran penting dalam patogenesis psoriasis.²⁰ Pada kulit dan

Tinjauan Pustaka

Syifa' MEDIKA, Vol.12 (No. 2), Maret 2022, 72-84

sel-sel inflamasi nikotin memfasilitasi adhesi dan migrasi keratinosit epidermis dan memiliki efek imunomodulator, mengganggu pensinyalan sel imun.²¹ Tembakau dapat secara negatif mempengaruhi respons pengobatan. Sebuah studi observasional oleh Højgaard *et al.* (2015) menunjukkan bahwa merokok dapat menurunkan efek obat anti TNF- α pada pasien dengan arthritis psoriatik.²² Hal serupa juga dinyatakan sebuah penelitian retrospektif oleh Lernia *et al.* (2014), merokok saat terapi anti TNF- α dimulai berkaitan dengan tidak responnya terhadap pengobatan anti TNF- α .²³

Obesitas dan Sindrom Metabolik

Obesitas telah dianggap sebagai kontributor utama dalam terjadinya psoriasis dan penyakit jantung koroner. Sebuah tinjauan sistematis menunjukkan hubungan yang kuat antara *body mass index* tinggi dan terjadinya kedua penyakit. Prevalensi obesitas lebih tinggi pada pasien dengan psoriasis dan secara independen berhubungan dengan penyakit jantung koroner (CVD). Obesitas dan sindrom metabolik menginduksi terjadinya peradangan sistemik yang disebabkan oleh lima mekanisme patologis: obesitas, gangguan toleransi glukosa,

hipertriglisideremia, hipertensi, dan kadar HDL yang rendah. Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Choudhary *et al.* (2020) menunjukkan bahwa 30,3% pasien psoriasis menderita sindrom metabolik.²⁴ Mottillo *et al.* (2010) melaporkan sindrom metabolik meningkatkan risiko penyakit jantung koroner sebanyak 2 kali lipat dan meningkatkan risiko kematian sebanyak 1,5 kali.²⁵ Pada sindroma metabolik, jaringan adiposa visceral memicu pelepasan adipokin, yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan kerusakan sel endotel. Rangkaian peristiwa ini mendorong terjadinya pembentukan plak aterosklerotik yang merupakan proses dasar dari terjadinya CVD.²⁶

Stratifikasi Risiko Penyakit Jantung Koroner pada Psoriasis

Estimasi risiko kardiovaskular biasanya dilakukan dengan skor Framingham tradisional. Skor Framingham tradisional mencakup usia, jenis kelamin, merokok, hipertensi, kolesterol total, dan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dalam memperkirakan risiko terjadinya kejadian kardiovaskular (infark miokardium, kematian koroner, dan angina) dalam 10 tahun. Skor

Framingham tradisional membagi pasien dalam tiga kelompok risiko yaitu risiko rendah, menengah, dan tinggi. Estimasi risiko kardiovaskular dengan sistem skor Framingham tradisional memiliki keterbatasan. Hal ini disebabkan sistem penilaian ini tidak secara khusus dibuat untuk pasien dengan psoriasis. Sistem ini kurang optimal karena faktor risiko kardiovaskular tradisional tidak dapat menjelaskan sepenuhnya peningkatan risiko kardiovaskular pada pasien dengan psoriasis. Akibatnya, risiko kardiovaskular pasien psoriasis sering tidak terdeteksi. Studi oleh Eder *et al.* (2014) menunjukkan bahwa skor Framingham memiliki kemampuan terbatas dalam stratifikasi pasien dengan psoriasis.²⁷ Ketika dilakukan penilaian ulang risiko dengan ultrasonografi karotis pada pasien yang sama, mayoritas kelompok risiko menengah dan hampir setengah dari pasien dengan risiko rendah dikategorikan sebagai pasien dengan risiko tinggi. Hasil ini sejalan dengan studi Fernández-Torres *et al.* (2013) yang melakukan evaluasi ulang terhadap skor risiko kardiovaskular pasien psoriasis dengan "risiko rendah" kardiovaskular.²⁸ Untuk mengatasi keterbatasan sistem skor Framingham tradisional, beberapa studi

merekendasikan memberikan pengali sebesar 1,5 untuk setiap skor komponen risiko kardiovaskular.^{29,30} Selain itu, untuk mengoptimalkan stratifikasi risiko dengan skor Framingham tradisional dapat dilakukan penambahan faktor prediktif lain, seperti deteksi atheroma subklinis.²⁰

Fase awal aterosklerosis vaskular dapat dideteksi dengan beberapa indikator seperti ketebalan bagian tengah tunika intima karotis, kecepatan gelombang nadi, fungsi endotel dan skor kalsium koroner. Indikator ini dapat diukur dengan *computed tomography*. Pasien dengan penyakit autoimun pada umumnya dan psoriasis pada khususnya seringkali mengalami kelainan pada indikator-indikator ini.^{31,32} Plak aterosklerotik karotis juga ditemukan secara umum pada subjek dengan arthritis psoriatik.³³ Baru-baru ini, tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Kaiser *et al.* (2019) menunjukkan bahwa pasien dengan psoriasis memiliki peningkatan risiko skor kalsium koroner baik > 0 dan > 100, masing-masing dengan RR 1,14, 95% CI 1,04-1,26; p=0,004 dan RR 1,71, 95% CI 1,28-2,30; p<0,001 dibandingkan dengan pasien kontrol.³⁴

Patologi Bersama Psoriasis dan Penyakit Jantung Koroner

Pada tingkat seluler, aterosklerosis berkaitan dengan sitokin inflamasi, seperti TNF- α dan IL-1, yang merupakan penanda inflamasi yang sama yang terlibat dalam psoriasis. Proses ini diawali sel T-helper 1 (Th1), yang merupakan subdivisi sel T aktif utama pada psoriasis. Sel Th1 akan memicu aktivasi makrofag, neutrofil, dan sel limfosit T CD8+ sitotoksik. Pada plak psoriasis, sitokin Th1, interferon- γ (IFN- γ), IL-2, dan TNF- α merupakan katalis keratinosit dan merangsang produksi sitokin inflamasi (TNF- α , IL-1 β dan IL-6) dan kemokin ligan 8, 9, 10, 11 dan 20. Sel T yang bermigrasi ke dermis membutuhkan molekul adhesif. Ketika jumlah E-selektin meningkat pada mikrovaskular dermal jaringan kulit yang meradang, ia akan bertindak sebagai ligan antigen limfosit kulit sel T memori. Ikatan sel T ke molekul adhesi akan meningkatkan migrasi lebih banyak sel T ke dalam dermis dan memicu lebih banyak peradangan. Secara bersamaan, peningkatan kadar sitokin Th1 sirkulasi seperti TNF- α juga menyebabkan disfungsi endotel dan ekstrasvasi sel T ke tempat plak aterosklerotik. Sel dendritik yang teraktivasi menghasilkan

IL-12, yang nantinya akan mengaktifkan transduser sinyal faktor transkripsi dan aktivator transkripsi 4. Keduanya akan memicu pelepasan IFN- γ dalam jumlah besar yang akan memicu diferensiasi Th1. Aktivasi Th1 oleh IL-12 ditemukan baik pada psoriasis maupun aterosklerosis, oleh karena itu, diasumsikan bahwa pelepasan sitokin ini berperan dalam patogenesis kedua kondisi tersebut.²⁶ Selain sel Th1, efek proinflamasi dari sel Th17 dan efek anti-inflamasi dari sel T *regulatory* berperan dalam patologi psoriasis dan penyakit jantung koroner.³⁵ Sel T-*regulatory* memodulasi proses inflamasi dengan mensekresi sitokin anti-inflamasi, seperti interleukin-10 dan *transforming growth factor*- β . Baik psoriasis maupun aterosklerosis menurunkan jumlah dan aktivitas sel T-*regulatory* mengakibatkan hiperaktivitas sel Th1/Th17. Selanjutnya Hiperaktivitas sel Th1/Th17 mengakibatkan terjadinya plak aterosklerosis di arteri dan plak psoriasis di kulit.³⁶

Studi terkini menunjukkan bahwa pasien dengan psoriasis memiliki peningkatan beban plak koroner aterosklerotik kaya lipid yang tidak terkalsifikasi (NCB). Plak non kalsifikasi dimediasi oleh kelainan imunologis dan gangguan fungsi

HDL.³⁷ Faktanya, pasien psoriasis memiliki kadar lipid yang termodifikasi oksidasi (OMLs) yang jauh lebih tinggi, termasuk di antaranya LDL teroksidasi (oxLDL), HDL teroksidasi (oxHDL) dan lipoprotein a teroksidasi (oxLp-a), yang merupakan profil lipoprotein *proatherogenic* dan penyebab rusaknya kapasitas pengeluaran kolesterol-HDL (CEC).³⁷ *Low density lipoprotein* teroksidasi memulai kaskade reaksi biokimia yang menyebabkan disfungsi endotel dan terbentuknya plak aterosklerotik.³⁸ Selain itu, percobaan *in vitro* menunjukkan oxLDL dosis rendah cukup untuk mengaktifkan makrofag dan sel *mast* yang secara sinergis akan meningkatkan adhesi monosit-endotel, sehingga mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel dan awal dari proses atherogenesis.

Trombosit juga merupakan sel imun yang memicu dan mengatur proses imun dan inflamasi dan disfungsi juga berkaitan dalam patogenesis psoriasis. Trombosit pasien dengan psoriasis menunjukkan persentase agregasi trombosit yang meningkat secara signifikan, hal ini berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit.³⁹ Selain itu, trombosit teraktivasi dapat merangsang lingkungan inflamasi dengan

melepaskan molekul aktif biologis pada beberapa kelainan kulit, seperti psoriasis, lupus eritematosus sistemik, dan sklerosis multipel.⁴⁰ Sitokin yang dilepaskan oleh trombosit teraktivasi memainkan peran penting dalam psoriasis. Trombosit adalah sumber utama IL-1 β , dan peningkatan kadar IL-1 berkaitan dengan perkembangan dan progresi peradangan pada psoriasis. Serotonin yang berasal dari butiran padat trombosit juga diekspresikan pada kulit psoriasis untuk memodulasi respons imun.²⁶

Dampak Pengobatan Psoriasis pada Penyakit Jantung Koroner

Pengobatan psoriasis dilakukan berdasarkan tingkat keparahan psoriasis. Tingkat keparahan dinilai dengan menghitung seberapa luas lesi terjadi. Psoriasis sedang sampai berat didefinisikan sebagai adanya keterlibatan 5-10 persen dari luas permukaan tubuh (seluruh permukaan telapak tangan termasuk jari pada satu tangan merupakan 1 persen dari luas permukaan tubuh) atau apabila lesi melibatkan wajah, telapak tangan atau telapak kaki, ataupun bagian lain yang dapat menyebabkan kelumpuhan. Apabila luar lesi di bawah lima persen

Tinjauan Pustaka

Syifa' *MEDIKA*, Vol.12 (No. 2), Maret 2022, 72-84

dari luas permukaan tubuh dikategorikan sebagai derajat ringan.

Pasien dengan psoriasis ringan diobati dengan terapi topikal, seperti analog vitamin D, retinoid, kortikosteroid, dan tar. Namun, pada psoriasis sedang sampai dengan berat biasanya diperlukan fototerapi dan terapi sistemik, seperti siklosporin, metotreksat, retinoid, ataupun agen penghambat TNF- α . Siklosporin dapat memperburuk hipertensi arterial, meskipun jarang menyebabkan onset baru hipertensi pada terapi intermiten jangka pendek. Siklosporin menyebabkan (1) nefrotoksitas, (2) peningkatan stres oksidatif, (3) gangguan respons terhadap vasodilator lokal seperti prostasiklin dan nitrit oksida (NO), (4) peningkatan pembentukan vasokonstriktor endotel seperti seperti tromboksan A₂, endotelin, dan angiotensin II, (5) vasokonstriksi langsung melalui gangguan homeostasis kalsium di otot polos vaskular, dan (6) menekan aktivitas simpati melalui retensi volume. Siklosporin dapat mengubah metabolisme lipid, yang mengakibatkan kondisi hiperlipidemia. Mekanisme yang mendasari hiperlipidemia yang diinduksi siklosporin belum dapat dijelaskan, namun ditemukan adanya

peningkatan ekspresi gen lipogenik pada pemberian siklosporin.

Retinoid sistemik dapat meningkatkan trigliserida serum dan menurunkan HDL serum serta sensitivitas insulin. Retinoid secara langsung dapat meningkatkan sintesis kolesterol dan trigliserida di hati. Metotreksat mampu meningkatkan kadar homosistein yang berdampak pada terganggunya keseimbangan hemostasis sehingga menyebabkan keadaan pro trombotik. Metotreksat bekerja dengan menghambat *dihydrofolate reductase* (DHFR), aksi ini menyebabkan terganggunya pembentukan *tetrahydrofolate* (THF) dari *dihydrofolate* (DHF). Penurunan konsentrasi THF memiliki konsekuensi penurunan produk akhir berupa *5-methyl-THF* (5-CH₃-THF). *5-methyl-THF* berperan dalam metabolisme homosistein menjadi methionin hingga pada akhirnya terjadi hiperhomosisteinemia.^{36,41-44}

Metotreksat dosis rendah terbukti dapat mengurangi risiko kejadian penyakit jantung koroner mayor pada psoriasis dan rheumatoid arthritis. Kejadian penyakit vaskular menurun secara signifikan pada pasien psoriasis yang diberikan metotreksat ditambah dengan suplementasi asam folat,

Tinjauan Pustaka

Syifa' *MEDIKA*, Vol.12 (No. 2), Maret 2022, 72-84

vitamin B6, dan B12 (RR 0,73; 95% CI, 0,55-0,98).³⁶

Dampak Pengobatan Kardiovaskular pada Psoriasis

Statin memiliki efek pleiotropik yang diduga dapat mengurangi peradangan dan keparahan psoriasis. Sebuah meta-analisis dari uji klinis acak menunjukkan bahwa terapi statin dapat mengurangi keparahan psoriasis, terutama pada pasien dengan psoriasis derajat berat. Efek pleiotropik statin berkaitan dengan penurunan pelepasan *C-reactive peptide*, kemokin, sitokin, molekul adhesi, serta memodulasi aktivitas sel-T. Sifat ini menyebabkan melemahnya inflamasi pada psoriasis. Hal ini telah dibuktikan dengan adanya perbaikan derajat psoriasis secara signifikan pada pasien yang mendapatkan terapi statin.^{45,46}

Sebuah kohort dengan jumlah sampel besar oleh Wu *et al.* (2014) menunjukkan bahwa pasien hipertensi yang mendapat terapi *beta blocker* tunggal selama > 6 tahun berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya psoriasis.⁴⁷ Sebuah tinjauan baru-baru ini menunjukkan pasien psoriasis yang menerima *beta blocker*, penghambat enzim pengubah angiotensin dapat mengalami perburukan pada kondisi

psoriasisnya.⁴⁸ *Beta blocker* dapat memblokir reseptor beta-adrenergik di kulit. Hal ini menyebabkan penurunan kadar sel siklik adenosin monofosfat, sebuah pembawa pesan intraseluler yang terlibat dalam diferensiasi dan penghambatan proliferasi sel. Selain itu, *beta-blocker* juga dilaporkan dapat meningkatkan fosforilasi sel T dan mendukung pelepasan enzim berlebih dari limfosit, neutrofil dan makrofag. Hal ini menyebabkan hiperproliferasi seluler dan perubahan yang mengarah pada terjadinya lesi psoriasis.²⁰ Hipotesis mekanisme yang mendasari terjadinya perburukan derajat psoriasis pada pasien yang mendapat pengobatan penghambat enzim pengubah angiotensin adalah peningkatan kadar bradikinin menyebabkan peningkatan konsentrasi mediator inflamasi.⁴⁹

Penelitian oleh Ip dan Kirchof (2017) menunjukkan bahwa agen hipoglikemik yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2, termasuk agonis reseptor peptide-1 seperti glukagon (GLP-1), inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), thiazolidinedion dan biguanid memiliki efek menguntungkan pada kasus psoriasis. Penurunan berat badan, kontrol glikemik, dan efek langsung pada jalur peradangan diduga sebagai

mekanisme yang mendasari hal ini.⁵⁰ Hal serupa juga dilaporkan oleh studi Wu *et al.* (2015) serta Singh dan Bhansali (2016) yang menyatakan metformin dapat menurunkan risiko kejadian psoriasis pada pasien diabetes.^{51,52} Selain itu, studi oleh Kim *et al.* (2015) turut mendukung studi Ip dan Kirchhof, Kim *et al.* menyatakan terdapat penurunan insidensi penyakit autoimun (termasuk psoriasis) pada pemberian inhibitor DPP-4.⁵³ Pada kelompok thiazolidinedion, studi Hafez *et al.* (2015) juga melaporkan hal serupa.⁵⁴ Penggunaan ipragliflozin, *sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor* dilaporkan menyebabkan kelainan kulit yang serius dan gangguan jaringan subkutan pada pasien psoriasis.⁵⁵ Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait efek obat golongan *SGLT-2 inhibitor* lain pada kulit.

Simpulan dan Saran

Psoriasis dan Penyakit Jantung Koroner saling berkaitan satu sama lain. Mekanisme yang mendasari hubungan ini tidak terlepas dari adanya inflamasi yang disebabkan kedua penyakit. Pengobatan pada kedua penyakit saling mempengaruhi satu sama lain, baik secara positif maupun negatif.

Daftar Pustaka

1. Augustin M and Radtke MA. 2014. Quality of life in psoriasis patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 14:559–568.
2. Hu SC-S and Lan C-CE. 2017. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *Int J Mol Sci.* 18:2211.
3. Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. 2017. Cardiovascular and metabolic diseases comorbid with psoriasis: beyond the skin. *Intern Med.* 56:1613–1619.
4. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, *et al.* 2017. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 76:377–390.
5. Regmi M and Siccardi MA. 2021. Coronary artery disease prevention. In *StatPearls* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
6. Ma L, Li M, Wang H, Li Y, Bai B. 2014. High prevalence of cardiovascular risk factors in patients with moderate or severe psoriasis in northern China. *Arch Dermatol Res.* 306:247–251.
7. Shah K, Mellars L, Changolkar A, Feldman SR. 2017. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 77:287-292.e4.
8. Puig L. 2017. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci.* 19:E58.
9. Augustin M, Vietri J, Tian H, Gilloteau I. 2017. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31:1316–1323.

Commented [MOU1]: Sarannya belum ada. Harap ditambahkan.

10. Feldman SR, Tian H, Gilloteau I, Mollon P, Shu M. 2017. Economic burden of comorbidities in psoriasis patients in the United States: results from a retrospective U.S. database. *BMC Health Serv Res*. 17:337.
11. Holm JG and homsen SF. 2019. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*. 9:1–6.
12. Wang H, Wang Z, Rani PL, et al. 2017. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes. *Exp Dermatol*. 26:1112–1117.
13. Gyldenløve M, Vilsbøll T, Zachariae C, et al. 2015. Impaired incretin effect is an early sign of glucose dysmetabolism in nondiabetic patients with psoriasis. *J Intern Med*. 278:660–670.
14. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. 2012. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 304:119–125.
15. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. 2013. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 149:84–91.
16. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, et al. 2013. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 169:783–793.
17. Faurschou A, Pedersen J, Gyldenløve M, et al. 2013. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. *Exp Dermatol*. 22:150–152.
18. Naldi L. 2016. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*. 6:65–71.
19. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. 2014. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 170:304–314.
20. Masson W, Lobo M, Molinero G. 2020. Psoriasis and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Adv Ther*. 37:2017–2033.
21. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. 2017. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 44:863–872.
22. Højgaard P, Glinborg B, Hetland ML, et al. 2015. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 74:2130–2136.
23. Di Lerna V, Ricci C, Lallas A, Ficarelli E. 2014. Clinical predictors of non-response to any tumor necrosis factor (TNF) blockers: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 25:73–74.
24. Choudhary S, Pradhan D, Pandey A, et al. 2020. The association of metabolic Syndrome and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 20:703–717.
25. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. 2010. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 56:1113–1132.
26. Zwain A, Aldiwani M, Taqi H. 2021. The association between psoriasis and cardiovascular Diseases. *Eur Cardiol*. 16:e19.
27. Eder L, Chandran V, Gladman DD. 2014. The framingham risk score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 73:1990–1996.
28. Fernández-TR, Pita-FS, Fonseca E. 2013. Psoriasis and cardiovascular

- risk. Assessment by different cardiovascular risk scores. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 27:1566–1570.
29. Agca R. Heslinga SC. Rollefstad S. *et al.* 2017. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 76:17–28.
 30. Piepoli MF. Hoes AW. Agewall S. *et al.* 2016. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 37:2315–2381.
 31. Amaya J. Montoya-SL & Rojas-V A. 2014. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res Int.* 2014:367359.
 32. Shaharyar S. Warraich H. McEvoy JW. *et al.* 2014. Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: association or causal link? *Atherosclerosis.* 232:72–78.
 33. Lucke M. Messner W. Kim ESH. Husni ME. 2016. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 18:178.
 34. Kaiser H. Abdulla J. Henningsen KMA. Skov L. Hansen PR. 2019. Coronary artery disease assessed by computed tomography in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology.* 235:478–487.
 35. Elloso MM. Gomez-AM. Fourie AM. 2012. Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J Leukoc Biol.* 92:1187–1197.
 36. Coumbe AG. Pritzker MR. Duprez DA. 2014. Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. *The American Journal of Medicine.* 127:12–18.
 37. Sorokin AV. Kotani K. Elnabawi YA. *et al.* 2018. Association between oxidation-modified lipoproteins and coronary plaque in psoriasis. *Circ Res.* 123:1244–1254.
 38. Jialal I. Remaley AT. 2014. Measurement of low-density lipoprotein cholesterol in assessment and management of cardiovascular disease risk. *Clin Pharmacol Ther.* 96:20–22.
 39. Liu X. Gorzelanny C. Schneider SW. 2019. Platelets in skin autoimmune diseases. *Front Immunol.* 10:1453.
 40. Fan Z. Wang L. Jiang H. Lin Y. Wang Z. 2021. Platelet dysfunction and its role in the pathogenesis of psoriasis. *Dermatology.* 237:56–65.
 41. El-Gowelli HM. El-Mas MM. 2015. Central modulation of cyclosporine-induced hypertension. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 388:351–361.
 42. Fuhrmann A. Lopes P. Sereno J. *et al.* 2014. Molecular mechanisms underlying the effects of cyclosporin A and sirolimus on glucose and lipid metabolism in liver, skeletal muscle and adipose tissue in an in vivo rat model. *Biochem Pharmacol.* 88:216–228.
 43. Li K. Wang F. Yang Z-N. *et al.* 2020. PML-RAR α interaction with TRIB3 impedes PPAR γ /RXR function and triggers dyslipidemia in acute promyelocytic leukemia. *Theranostics.* 10:10326–10340.

44. Bălănescu A. Bojincă V. Bojincă M. Donisan T. Bălănescu S. 2018. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases (Review). *Exp Ther Med*.
45. Socha M. Pietrzak A. Grywalska E. *et al.* 2019. The effect of statins on psoriasis severity: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Med Sci*. 16:1–7.
46. Ramessur R and Gill D. 2017. The effect of statins on severity of psoriasis: a systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 83:154–161.
47. Wu S. Han J. Li W-Q. Qureshi AA. 2014. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 150:957–963.
48. Baccino D. Merlo G. Cozzani E. *et al.* 2020. Cutaneous effects of antihypertensive drugs. *G Ital Dermatol Venereol*. 155:202–211.
49. Azzouz B. Morel A. Kanagaratnam L. Herlem E. Trenque T. 2019. Psoriasis after exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors: french pharmacovigilance data and review of the literature. *Drug Saf*. 42:1507–1513.
50. Ip W and Kirchhof MG. 2017. Glycemic control in the treatment of psoriasis. *Dermatology*. 233:23–29.
51. Wu C-Y. Shieh J-J. Shen J-L. *et al.* 2015. Association between antidiabetic drugs and psoriasis risk in diabetic patients: results from a nationwide nested case-control study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 72:123–130.
52. Singh S and Bhansali A. 2016. Randomized placebo control study of insulin sensitizers (metformin and pioglitazone) in psoriasis patients with metabolic syndrome (topical treatment cohort). *BMC Dermatol*. 16:12.
53. Kim SC. Schneeweiss S. Glynn RJ. *et al.* 2015. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 74:1968–1975.
54. Hafez VG. Bosseila M. Abdel Halim MRE. *et al.* 2015. Clinical effects of “pioglitazone”, an insulin sensitizing drug, on psoriasis vulgaris and its co-morbidities, a double blinded randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 26:208–214.
55. Sakaeda T. Kobuchi S. Yoshioka R. *et al.* 2018. Susceptibility to serious skin and subcutaneous tissue disorders and skin tissue distribution of sodium-dependent glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors. *Int J Med Sci*. 15:937–943.