

Psöriyazisli Hastalarda Sistemik Tedaviye Verilen Yanıtın C-Reaktif Protein ve Nötrofil Lenfosit Oranı ile İlişkinin Değerlendirilmesi: Ön Çalışma

The Evaluation of the Relationship Between the Response of Systemic Treatment with C-Reactive Protein and Neutrophil Lymphocyte Ratio in Psoriasis Patients: A Preliminary Study

Aslı AKSU ÇERMAN,^a
Ezgi AKTAŞ KARABAY,^a
İlknur KIVANÇ ALTUNAY^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 02.12.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aslı AKSU ÇERMAN
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
aksuasli@hotmail.com

ÖZET Amaç: C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) psöriyaziste arttığı bilinen inflamatuvar belirteçlerdir. Psöriyaziste hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksinin (PAŞİ) yanı sıra daha objektif laboratuvar araçlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada amacımız psöriyazisli hastalarda sistemik tedavilerin 12. haftasındaki CRP, NLO ve PAŞİ değerlerindeki değişimi incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Dar bant-UVB, asitretin, metotreksat, siklosporin, etanersept, adalimumab, adalimumab+metotreksat ve ustekinumab kullanan toplam 34 kronik plak psöriyazis hastasında bazalde ve tedavilerinin 12. haftasında PAŞİ, CRP ve NLO düzeyleri değerlendirildi. **Bulgular:** Tedavilerin 12. haftasında, tedavi öncesi değerlere göre PAŞİ, CRP ve NLO'da belirgin azalma saptandı ($p<0,001$). PAŞİ ve CRP değerlerinin değişimi arasında pozitif bir korelasyon vardı ($P=0,009$, $r=0,441$). PAŞİ ve NLO'daki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($P>0,05$). PAŞİ, CRP ve NLO'nun en fazla düştüğü grup siklosporin grubuydu (sırasıyla; $r^2=0,24$; %95 CI; 5,49-25,53; $p=0,003$, $r^2=0,34$; %95 CI; 29,07-87,45; $p<0,001$, $r^2=0,13$; %95 CI; 0,66-2,33; $p=0,039$). **Sonuç:** CRP ve NLO'nun her ikisi de kardiyovasküler hastalıklarda prognostik önemi olan belirteçlerdir. Psöriyazisli hastalarda uygun tedavinin başlanması kardiyovasküler hastalıklar gibi eşlik edebilecek komorbiditelerin de azaltılabilmesi bakımından önemlidir. Bizim çalışmamıza göre psöriyatik hastalarda CRP, hastalığın şiddetini belirleme ve tedavinin monitörizasyonunda daha kullanışlı bir belirteç gibi görünmektedir. Hastalığın takibinde PAŞİ'yle birlikte bu laboratuvar parametrelerinin kombinasyonunun daha objektif ve güvenilir sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Psöriyazis; c-reaktif protein (164-173); inflamasyon; tedavi

ABSTRACT Objective: C-reactive protein (CRP) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) are inflammatory markers that are known to be elevated in psoriasis. It is necessary to develop more objective laboratory tools in assessment of disease severity and response to therapy beside Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Our aim in this study was to investigate the change in CRP, NLR and PASI values in psoriatic patients at 12th week of their systemic treatment. **Material and Methods:** PASI, CRP and NLR levels at baseline and after 12 weeks of treatment were evaluated in a total of 34 patients with chronic plaque type psoriasis using narrow band-UVB, acitretin, methotrexate, cyclosporine, etanercept, adalimumab, adalimumab + methotrexate and ustekinumab. **Results:** A significant decrease in CRP, NLR and PASI levels was observed at 12th week of treatment compared to the baseline ($p<0.001$). There was a positive correlation between the change of PASI and CRP values ($p=0.009$, $r=0.441$). There was no significant correlation between the change of PASI and NLR ($p>0.05$). Greatest reduction in PASI, CRP and NLR was seen in the cyclosporin group ($r^2=0.24$; 95% CI; 5.49-25.53; $p=0.003$, $r^2=0.34$; 95% CI; 29.07-87.45; $p<0.001$, $r^2=0.13$; 95% CI; 0.66-2.33; $p=0.039$, respectively). **Conclusion:** Both CRP and NLR have prognostic values in cardiovascular diseases. In psoriatic patients it is important to start the appropriate treatment that can reduce the comorbidities like cardiovascular diseases. In our study, CRP seems to be a more useful marker in determining the disease severity and monitoring the treatment in psoriatic patients. We are in opinion that these inflammatory markers along with PASI, may provide more objective and reliable during the disease follow-up.

Key Words: Psoriasis; c-reactive protein (164-173); inflammation; therapy

doi: 10.5336/dermato.2015-48846

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2016;26(2):71-5

Psöriyazis yaşam boyu süren T hücre aracılı, kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. Hastalığın inflamatuvar doğası TNF (tümör nekrotizan faktör)- α , IFN (interferon) -g ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonundan kaynaklanır.¹ Çalışmalar TNF- α tarafından indüklenen IL (interlökin) -6'nın bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP)'nin hepatik yapımını stimüle ettiğini ve serum CRP düzeylerinin psöriyazis hastalarında arttığını göstermiştir.^{2,3} Yüksek serum CRP değerleri aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü ve kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir.³⁻⁵

Psöriyatik lezyonların histopatolojisinde özellikle T-lenfositler ve nötrofillerden zengin bir lökosit infiltrasyonu görülmektedir.⁶ Çeşitli çalışmalarda psöriyazisli hastaların lezyonlarında ve periferik kanında nötrofil aktivasyon ürünlerinin yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır.⁷⁻⁹ Nötrofil lenfosit oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen, kolay ulaşılabilen bir inflamatuvar belirteçtir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda NLO'nun, ateroskleroz, miyokard infarktüsü (Mİ), diabetes mellitus (DM), obezite, hipertansiyon, ülseratif kolit, maligniteler ve psöriyazis gibi birçok hastalıkta sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olduğu söylenmektedir.¹⁰⁻¹³ Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir.^{9,14,15} Psöriyaziste arttığı bilinen TNF α ve çeşitli sitokinlerin (IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17) düzeylerinin artmasının NLO'da yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir.¹⁶

Psöriyaziste kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, DM ve hiperlipidemi riskinde artış olduğu bilinmektedir. Psöriyaziste eşlik eden komorbiditeler için de yol gösterebilecek olması nedeni ile hastalık şiddetini ve seyrini öngörmede faydalı olabilecek objektif ve güvenilir laboratuvar parametrelere gereksinim vardır. Sistemik inflamasyon pek çok biyokimyasal ve hematolojik belirteçle ölçülebilse de bu yöntemlerin çoğu oldukça pahalıdır. Bu nedenle inflamasyon belirteci olarak ucuz ve kolay uygulanabilen araçlar üzerinde çalışılmaktadır. Biz de çalışmamızda psöriyazis için sistemik tedavi alan hastalarda, hastalık şiddetini ve sistemik tedaviye yanıtı değerlendirmede ucuz ve

kolay uygulanabilir parametreler olan NLO ve serum CRP düzeylerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran, 18-65 yaş arası, klinik ve histopatolojik olarak psöriyazis tanısı alan 34 (22 erkek, 12 kadın) hasta alındı. Çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı, katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı ve Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı.

Psöriyazis için sistemik tedavi başlanma endikasyonu olan, en az altı aydır sistemik ve/veya topikal tedavi almayan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Başka bir inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olan hastalar, tiroid hastalığı, malignite varlığı, gebelik ve sistemik tedavi başlama endikasyonu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavi seçimi psöriyazis tedavi kılavuzları doğrultusunda ve hastalık şiddetine göre yapıldı. Sekiz hastaya metotreksat, yedi hastaya dar bant-UVB (dB-UVB), yedi hastaya asitretin, beş hastaya adalimumab, iki hastaya siklosporin, iki hastaya adalimumab+metotreksat kombinasyonu, iki hastaya ustekinumab ve bir hastaya da etanersept başlandı. Tedavilere başlanmadan önce ve tedavilerin 12. haftasında tüm hastaların psöriyazis alan ve şiddet indeksi (PAŞİ) aynı hekim tarafından skorlandı. NLO ve CRP düzeylerini belirlemek amacıyla 09.00-11.00 saatleri arasında, 12 saatlik açlık periyodunu takiben alınan venöz kan örneklerinde hemogram [(Sysmex XE 2100; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) otoanalizörde akım sitometri yöntemi ile] ve CRP [Roche Cobas C501 (Roche Diagnostics; Mannheim, Germany), turbidimetrik yöntem ile] düzeyleri çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17,0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama±standart sapma, sayılar ve yüzdelele ifade edildi. Bazal ve tedavilerin 12. haftasındaki CRP, PAŞİ ve NLO değerlerinin değişimi

arasındaki ilişki çok değişkenli doğrusal regresyon analiziyle değerlendirildi. Sürekli veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson's korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması (ort±ss, yıl) $45,65 \pm 13,44$ yıl, ortalama hastalık süresi (ort±ss, ay) $133,32 \pm 98,25$ ay idi. Tedavi öncesi ortalama PAŞİ $19,41 \pm 8,01$ iken, tedavinin 12. haftasında $3,96 \pm 3,26$ ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Bazal NLO $2,79 \pm 1,09$, 12. haftadaki NLO $1,76 \pm 0,59$; bazal CRP $12,73 \pm 24,12$, 12. haftadaki CRP $3,81 \pm 2,35$ olarak bulundu ve her iki değerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 1). Tedavi türüne göre, bazalde ve tedavilerin 12. haftası arasında PAŞİ, NLO ve CRP değerlerindeki değişim Tablo 2'de görülmektedir.

Bazalde ve tedavilerin 12. haftası arasında, PAŞİ ve CRP'deki değişim arasında pozitif bir korelasyon vardı ($p = 0,009$, $r = 0,441$) (Şekil 1). PAŞİ ve NLO'daki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). CRP ile NLO değerlerindeki azalma arasında pozitif bir korelasyon vardı ($p = 0,008$, $r = 0,445$) (Şekil 2).

Bazal PAŞİ ve bazal CRP değerleri ne kadar yüksekse tedavinin 12. haftasında bu değerlerdeki değişimin o kadar yüksek olduğu izlendi ($p < 0,001$). PAŞİ skorunu anlamlı olarak en fazla düşüren ilaç

siklosporindi [$r^2 = 0,24$; %95 güven aralığı (GA); 5,49-25,53; $p = 0,003$]. Ancak siklosporin grubunda bazal PAŞİ değerleri de daha yüksek seyretmekteydi. CRP düzeyinde en fazla azalmaya neden olan ajan da siklosporindi ($r^2 = 0,34$; %95 GA; 29,07-87,45; $p < 0,001$).

TABLO 1: Tedavi öncesi ve tedavilerin 12. haftasında PAŞİ, NLO ve CRP verilerinin karşılaştırılması.

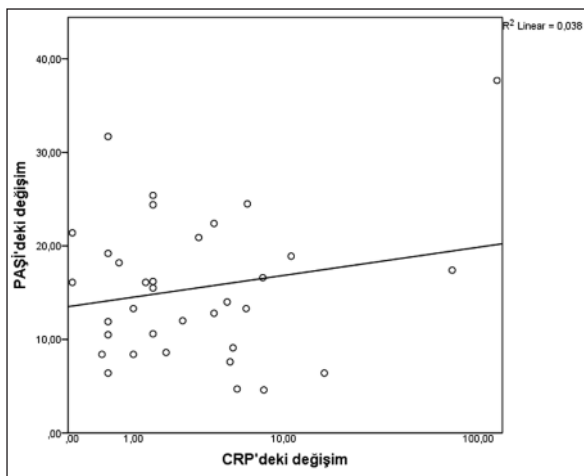
	Tedavi öncesi (ort±ss)	Tedavinin 12. haftası (ort±ss)	p
PAŞİ	19,41±8,01	3,96±3,26	<0,001
NLO	2,79±1,09	1,76±0,59	<0,001
CRP	12,73±24,12	3,81±2,35	<0,001

*PAŞİ: Psöriyazis alan şiddet indeksi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein.

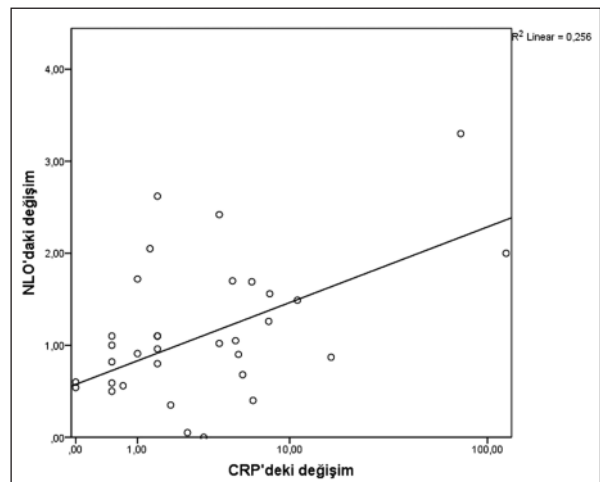
TABLO 2: Tedavi türüne göre, bazalde ve tedavilerin 12. haftası arasında PAŞİ, NLO ve CRP* değerlerindeki değişim.

Tedavi (n)	PAŞİ'deki değişim (ort±ss)	NLO'daki değişim (ort±ss)	CRP'deki değişim (ort±ss)
Fototerapi (7)	12,13±4,61	0,80±0,86	3,73±5,87
Metotreksat (8)	14,15±6,15	1,01±0,80	2,46±2,48
Asitretin (7)	9,90±3,52	1,02±0,50	2,86±2,53
Adalimumab (5)	19,24±8,70	1,03±0,37	4,84±4,70
Etanersept (1)	25,4±0	0,96±0	1,50±0
Adalimumab+ Metotreksat (2)	19,15±2,47	1,65±2,33	38,5±49,92
Siklosporin (2)	30,05±10,82	2,21±0,30	63,75±84,50
Ustekinumab (2)	18,90±7,92	1,06±0,93	3,65±3,75

PAŞİ: Psöriyazis alan şiddet indeksi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein.



ŞEKİL 1: Bazalde ve tedavilerin 12. haftasında PAŞİ ve CRP'deki değişimin korelasyonu.



ŞEKİL 2: CRP ile NLO arasındaki pozitif korelasyon.

CRP değerinde ikinci olarak en fazla azalma sağlayan tedavi adalimumab+metotreksat kombinasyonuydu. Siklosporin ve adalimumab+metotreksat kombinasyonu tedavileri CRP düzeylerindeki azalmanın %46'sından sorumlu olarak bulundu. NLO'da da en fazla düşmeye neden olan ilaç siklosporindi ($r^2=0,13$; %95 GA; 0,66-2,33; $p=0,039$).

Hastalık süresi ve cinsiyet bakımından incelendiğinde PAŞİ, CRP ve NLO'daki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Psöriyaziste hastalık şiddetini ölçmek için, vücut yüzey tutulumu, deri lezyonlarının kızarıklık, infiltrasyon ve skuam şiddeti değerlendirilerek hesaplanan PAŞİ skoru kullanılmaktadır. Bu yöntemin değerlendiren kişiye göre farklılıklar göstermesi dışında sadece plak tip psöriyaziste uygulanabilir olması kullanımını kısıtlamaktadır. Psöriyazis patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin rolü anlaşıldığından itibaren, hastalık şiddetini ölçmek ve hastalık takibinde kullanılacak bir araç geliştirmek amacıyla birçok inflamatuvar belirteç üzerinde çalışılmıştır. Tüm akut faz proteinleri arasında CRP, inflamasyonun en hassas belirteçlerinden biri olması ve yarılanma ömrünün altı-sekiz saat gibi kısa bir süre olması nedeni ile hastalık takibinde en sık çalışılan parametrelerdendir.¹⁷ Psöriyazisli hastaların kontrol grubu olarak diğer dermatozlarla karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda, psöriyazisli hastalarda CRP seviyelerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{14,18,19} Bir çalışmada 172 plak tip psöriyazisli hastanın PAŞİ değerleri CRP değerleri ile korele bulunmuştur.²⁰ Strober ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada, etanersept kullanan psöriyazisli hastalarda tedavinin 12. haftasında CRP düzeylerinde belirgin azalmanın görüldüğünü ve bu azalmanın IL-6 inhibisyonu yoluyla olabileceğini belirtmişlerdir.²¹ Kanelleas ve ark. ise etanersept kullanan psöriyazisli hastalarda tedavinin 12. haftasında PAŞİ'deki azalmayla CRP'deki azalma arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptamış ve hastalık şiddetini ölçmek için PAŞİ, CRP ve başka inflamatuvar belirteçleri de içeren bir puanlama sistemi geliştirilme-

sini önermişlerdir.¹⁷ Siklosporin A kullanan psöriyazisli hastalarla topikal tedavi, psoralen Ultra-Violet A (PUVA), metotreksat ve asitretin kullanan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, siklosporin A'nın CRP düzeylerini daha fazla azalttığı rapor edilmiştir.²² Etanersept, metotreksat veya dB-UVB'ye suboptimal yanıt veren psöriyazisli hastalarda yapılan bir çalışmada ise adalimumab tedavisine geçildiğinde CRP düzeylerinde belirgin azalma olduğu ve CRP'deki değişimle bazal beden kitle indeksi ve PAŞİ skorundaki değişimin yüzdesi arasında bir korelasyon olduğunu belirlemişlerdir.²³

Sistemik inflamasyonda nötrofiller savunmanın ilk basamağını başlatır ve aktif nonspesifik inflamasyon gösterirler. Lenfositler ise inflamasyonun düzenleyici ve koruyucu bileşenini oluştururlar. NLO'nun yüksek olması devam eden inflamasyonun bir belirteçidir. Psöriyaziste, potent bir nötrofil kemotaktik faktör olan CXCL8'in plazma seviyelerinin artmasından dolayı lökositler ve nötrofiller artar.^{8,14,24} Kim ve ark. ile Şen ve ark., psöriyazisli hastalarda NLO'nun kontrollere oranla arttığını ve PAŞİ ile NLO arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir.^{11,25} Coimbra ve ark., psöriyazisli hastalarda CRP ve lökosit aktivasyon belirteçlerini inceledikleri bir çalışmada, PAŞİ'yle korele olarak CRP düzeyinin arttığını ve nötrofil aktivasyonu ile inflamatuvar yanıtın kötüleştiğini bulmuşlardır.⁹ CRP'nin psöriyazis şiddeti ve tedavisinin monitörizasyonunda kullanışlı bir belirteç olduğunu; PAŞİ ve elastazla birlikte hastalık şiddeti ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede global bir indeks gibi kullanılabileceğini önermişlerdir.

Bizim de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak bazal CRP ve NLO yüksekti. Tedavilerin 12. haftasında her iki inflamatuvar parametrede belirgin azalma saptandı. NLO'daki azalma ile PAŞİ'deki azalma arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamasına rağmen, CRP'deki azalmanın PAŞİ'deki azalmayla pozitif yönde korele olması nedeni ile psöriyaziste sistemik inflamasyonu belirleme ve tedavi takibini yapmada daha güçlü bir parametre olduğu kanaatindeyiz. Çalışmamızda PAŞİ, CRP ve NLO'yu en fazla düşüren ilaç siklosporindi, ancak bu grupta bazal PAŞİ skorları da daha yüksekti. CRP düzeyindeki azalmanın %46'sından siklosporin ve ada-

limumab+metotreksat kombinasyon tedavisi sorumlu bulundu. Bu sonuç, bu ajanların antiinflamatuvar etkilerinin daha güçlü olması olarak yorumlanabilse de hasta sayımızın az olması kısıtlayıcı bir faktör olabilir. Çalışmanın diğer bir kısıtlayıcı faktörü, sistemik tedavi alan hastalar karşılaştırıldığından yalnızca şiddetli psöriyazisi olan hastaların incelenmiş olmasıdır. Bu konunun daha açık ifade edilebilmesi için hafif ve orta şiddette psöriyazisi olan hastaların da araştırıldığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda psöriyazisli hastalarda iskemik inme, atriyal fibrilasyon, Mİ ve kardiyovasküler mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir.^{26,27} Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte arteriyel inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hem CRP hem de NLO'nun kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun potansiyel bir belirteci ve önemli birer prognostik faktör oldukları belirtilmektedir. CRP; nötrofil kemotaksisini, endotelial hücre adezyonunu inhibe ederek ve inflamasyon alanına transmigrasyonu azaltarak infla-

masyonda aktif rol oynar.²⁸ Bizim çalışmamızda da daha güçlü bir belirteç olarak karşımıza çıkan CRP konsantrasyonunu azaltan en etkili yolu aramak, sadece bu proteinin kardiyotoksitesinden değil, aynı zamanda bu hastalarda tüm diğer mortalite nedenlerini azaltabileceği için gereklidir.

SONUÇ

PAŞİ, hastalığın klinik verilerine dayanılarak yapılan bir skorlama sistemidir, dolayısıyla sistemik inflamasyonu değerlendirmede yetersiz olabilir. CRP ve NLO sistemik inflamasyonu daha güçlü yansıtan laboratuvar parametreleridir ve hastalığındaki inflamasyonun daha objektif değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Literatürde bildiğimiz kadarıyla psöriyazisli hastalarda NLO, CRP ve PAŞİ değerlerinin tedaviye yanıtta değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. PAŞİ'nin yanı sıra bu inflamatuvar belirteçlerin de tedavi takibinde kullanılması, hastalardaki sistemik inflamasyonun, dolayısıyla komorbiditelerin takip ve etkin tedavilerinin yapılabilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

- Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S67-80.
- Toniatti C, Arcone R, Majello B, Ganter U, Arpaia G, Ciliberto G. Regulation of the human C-reactive protein gene, a major marker of inflammation and cancer. *Mol Biol Med* 1990;7(3):199-212.
- Hirschfeld GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM* 2003;96(11):793-807.
- Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engström G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302(1):49-57.
- Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc* 2005;105(9):409-16.
- Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):524-8.
- Wiedow O, Wiese F, Christophers E. Lesional elastase activity in psoriasis. Diagnostic and prognostic significance. *Arch Dermatol Res* 1995;287(7):632-5.
- Orem A, Değer O, Cimsit G, Bahadır S. Plasma polymorphonuclear leukocyte elastase levels and its relation to disease activity in psoriasis. *Clin Chim Acta* 1997;264(1):49-56.
- Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(7):789-96.
- Balta S, Celik T, Mikhaillidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22(5):405-11.
- Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33(3):223-7.
- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6):dju124.
- Turun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36(5):491-7.
- Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150(5):917-28.
- Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(6):656-62.
- Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, Balevi Ş, Tol H, Aykol C, et al. [Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis]. *Türkderm* 2015;49:112-6.
- Kanelleas A, Liapi C, Katoulis A, Stavropoulos P, Avgerinou G, Georgala S, et al. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(8):845-50.
- Balta I, Balta S, Demirkol S, Celik T, Ekiz O, Cakar M, et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology* 2014;65(1):74-8.
- Zhao CT, Yeung CK, Siu CW, Tam S, Chan J, Chen Y, et al. Relationship between parathyroid hormone and subclinical myocardial dysfunction in patients with severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(4):461-8.
- Gisondi P, Malerba M, Malara G, Puçlisi Guerra A, Sala R, Radaeli A, et al. C-reactive protein and markers for thrombophilia in patients with chronic plaque psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(4):1195-202.
- Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2008;159(2):322-30.
- Chodorowska G, Wojnowska D, Juszkiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(2):180-3.
- Strober BE, Poulin Y, Teller C, Wang Y, Williams DA, Goldblum OM. Changes in C-reactive protein in patients with moderate-to-severe psoriasis switched to adalimumab therapy after suboptimal response to etanercept, methotrexate or phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1701-6.
- Mee JB, Cork MJ, di Giovine FS, Duff GW, Groves RW. Interleukin-1: a key inflammatory mediator in psoriasis? *Cytokine* 2006;33(2):72-8.
- Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim do Y, Kim SM, et al. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol* 2016;43(3):305-10.
- Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124(8):775.e1-6.
- Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129(10):2411-8.
- Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II11-4.