

ÖZGÜN MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

Psoriasis Hastalarında Biyolojik Tedavinin Sistemik İnflamatuvar Belirteçler ve Plateletcrit Üzerine Etkisi**The Effect of Biological Treatment onto Systemic Inflammatory Markers and Plateletcrit in Psoriasis Patients**

Bengü Çevirgen Cemil*, Hatice Ataş*

*S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Corresponding author: Bengu Cevirgen Cemil, S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye *Email:* dbcemil@yahoo.com**Özet**

Amaç: Psoriasis keratinositlerin anormal proliferasyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. İnflamatuvar hücre ve sitokinler hastaların dokuları ile birlikte periferik kanda da tespit edilmektedir. Bugüne kadar psoriasis vulgariste pek çok inflamatuvar belirteç bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı psoriasisli hastalarda biyolojik tedavi öncesi ve sonrası nötrofil/lenfosit oranı (NLO), lenfosit/monosit (LMO), platelet/lenfosit oranı (PLO), RDW/platelet (RPO) gibi sistemik inflamatuvar belirteçler ile plateletcrit (PCT)'nin değişimini araştırmaktır.

Yöntemler: Biyolojik ajanlar ile tedavi edilmiş 42 psoriasis vulgaris hastası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, klinik verileri ve tam kan sayımı biyolojik tedavinin başlangıcından önce ve tedavi sonrası 3. ayda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), nötrofil, trombosit, PCT, RDW, NLO ve PLO değerleri tedavi sonrası tedavi öncesi döneme göre istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$). Ek olarak MPV, PDW, LMR ve RPR sonuçları değerlendirilmiş tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç: NLO, PLO ve PCT psoriasis vulgaris hastalarının biyolojik ajan ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabilirler.

Anahtar kelimeler: biyolojik tedavi, biyolojik belirteçler, psoriasis

Abstract

Objectives: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized by abnormal proliferation of keratinocytes and inflammatory cell infiltration. Circulating inflammatory markers are increased in patients with psoriasis. The objective of this study is to assess neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), RDW to platelet ratio (RPR) and plateletcrit (PCT) as inflammatory markers in patients with psoriasis whom treated with biological agents.

Methods: Forty-two patients with psoriasis vulgaris whom treated with biological agents were evaluated retrospectively. Information about demographics, clinics, and complete blood count of the patients before initiation and after 3 months of biological treatment were collected.

Results: Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), neutrophil, platelet, PCT, RDW, NLR, and PLR were significantly reduced in the posttreatment results compared with the pretreatment results ($p < 0.05$). Also, there were no statistically significant difference in terms of MPV, PDW, LMR, and RPR results ($p > 0.05$).

Conclusion: NLR, PLR and PCT may be used as a marker to evaluate biological agent treatment efficacy on psoriasis vulgaris patients.

Key words: biological therapy, biomarkers, psoriasis

GİRİŞ

Psoriasis immün aracılı, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hiperproliferatif keratinositler, T hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofillerin infiltrasyonu ile karakterizedir [1].

Akut faz yanıtı; enfeksiyon, travma, ve inflamasyona karşı ortaya çıkan özgün olmayan bir süreçtir. Periferik kanda şekilli elemanların dağılımındaki değişim, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP akut faz yanıtı parçalarıdır ve pek çok hastalığın tanısında sıklıkla kullanılan indirekt tanı yöntemleridir [2]. Ek olarak, son zamanlarda çeşitli kanser türlerinde serum CRP ve albümin (Glasgow Prognostik Skoru), NLO, PLO gibi inflamasyon temelli prognostik skorların hastaların yaşam süreleri ile ilişkisinin olduğu bildirilmiştir [3-5].

Literatürde, psoriasisli hastalarda gösterilmiş olan pek çok inflamatuvar belirteç bulunmaktadır [6,7]. Buna karşın psoriasisli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası NLO, PLO gibi sistemik inflamatuvar belirteçler ile plateletcrit' in nasıl değişim gösterdiği bildirilmemiştir. Bu nedenle çalışmanın amacı biyolojik ajanlar ile tedavi edilen psoriasis hastalarındaki NLO, LMO, PLO, RPO ve PCT' nin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin değerlendirilmesidir.

YÖNTEMLER

Çalışmamızda Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi dermatoloji kliniği psoriasis polikliniğinde psoriasis vulgaris tanısıyla takip edilen ve sadece biyolojik ajan tedavisi alan 42 hastanın laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ailede psoriasis varlığı, psoriatik artrit, tırnak tutulumu, kullandığı biyolojik ajan, ilaç öncesi ve 3. ay Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) değerleri ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Tedavi başlangıcında ve 3. ay sonunda bakılan laboratuvar değerleri sedimentasyon, CRP, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, plateletcrit, RDW, MPV, PDW idi. NLO nötrofil sayısının

lenfosit sayısına bölünmesi, LMO lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesi, PLO platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ve RPO RDW değerinin platelet sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Hasta onamı alınmıştır. Dosyalar sistemden retrospektif olarak tarandığı için etik kurul onayı alınmamıştır. Çalışma Helsinki deklarasyonu hükümlerine uygun olarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 16.0 ile gerçekleştirilmiş ve istatistiksel olarak $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Analizde kullanılan değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Shapiro-Wilk Test ile bakılmıştır. Normal dağılıma sahip değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Paired-Sample T-Test, normal dağılıma sahip olmayan değişken için ise Wilcoxon Signed Rank Test kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 18 kadın (%42,9) ve 24 erkek (%57,1) toplam 42 psoriasis vulgaris hastasının laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir. Psoriasis hastalarının demografik ve klinik bulguları Tablo 1 de gösterilmiştir. Biyolojik ajan tedavisi öncesinde ve 3. ay sonunda bakılan laboratuvar değerleri Tablo 2 de özetlenmiştir. Sedimentasyon ($10,67 \pm 8,78$ mm/saat- $14,36 \pm 13,96$ mm/saat), CRP ($4,03 \pm 2,61$ mg/L - $6,83 \pm 7,06$ mg/L), nötrofil ($4,73 \pm 1,63 \times 103/\mu\text{L}$ - $5,41 \pm 1,94 \times 103/\mu\text{L}$), platelet ($227,48 \pm 53,28 \times 103/\mu\text{L}$ - $240,71 \pm 55,20 \times 103/\mu\text{L}$), plateletcrit (% $0,20 \pm 0,05$ - $0,21 \pm 0,05$), RDW (% $14,04 \pm 1,25$ - $14,40 \pm 1,41$), NLO ($2,20 \pm 1,16$ - $2,72 \pm 1,08$) ve PLO ($100,61 \pm 32,32$ - $121,63 \pm 35,61$) değerleri tedaviden 3 ay sonra tedavi başlamadan önceki değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0,05$). Lenfosit ($2,42 \pm 0,72 \times 103/\mu\text{L}$ - $2,10 \pm 0,62 \times 103/\mu\text{L}$) ve monosit ($0,59 \pm 0,16 \times 103/\mu\text{L}$ - $0,55 \pm 0,17 \times 103/\mu\text{L}$) değerleri ise tedavinin 3.

ayında tedavi başlamadan önceki değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). MPV, PDW, LMO ve RPO değerleri tedavi başlangıcı ve tedaviden 3. ay sonrası değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 1: Psoriasis hastalarının demografik ve klinik bulguları

Hasta Sayısı	42	
Kadın/Erkek	18/24	
Yaş (ort±std. sapma)	46,00±12,61	
Süre (yıl) (ort±std. sapma)	20,20±10,06	
Aile Öyküsü (Yok/Var)	28/14	
Tırnak Tutulumu (Yok/Var)	16/26	
Artrit (Yok/Var)	38/4	
İlaç Kullanımı (hasta sayısı)	Etanersept	2
	İnfliksımab	1
	Adalimumab	24
	Ustekinumab	15
PAŞİ_0 (ort±std. sapma)	15,36±10,25	
PAŞİ_3 (ort±std. sapma)	4,00±4,39	

Tablo 2: Hastaların biyolojik ajan tedavisi öncesinde ve 3. ay sonu laboratuvar değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası (3. ay)	p-değeri
NLO	2,72±1,08	2,20±1,16	<0,001
PLO	121,63±35,61	100,61±32,32	<0,001
RDW	14,40±1,41	14,04±1,25	0,025
Platelet	0,21±0,05	0,20±0,05	0,004
Platelet	240,71±55,20	227,48±53,28	0,012
Monosit	0,55±0,17	0,59±0,16	0,030
Lenfosit	2,10±0,62	2,42±0,72	<0,001
Nötrofil	5,41±1,94	4,73±1,63	0,007
CRP	6,83±7,06	4,03±2,61	0,014
Sedim	14,36±13,96	10,67±8,78	0,007
RDW/Platelet	0,06±0,02	0,07±0,02	0,124
LMO	4,27±1,89	4,39±1,61	0,443
PDW	16,62±0,60	16,65±0,69	0,670
MPV	8,91±1,09	9,02±1,26	0,185

TARTIŞMA

Psoriasis dünya çapında 125 milyondan çok sayıda insanı etkileyen toplumda %2-3 oranında görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır [8]. Hastalıkta T hücreleri, dendritik hücreler, nötrofiller, monositler ve salgılanan sitokinler dâhil olmak üzere pek çok immün faktörleri de içeren ağ aktivasyonu olmaktadır. Bir monoklonal antikor ile tek bir sitokinin baskılanması sonucu psoriatik deri aktivitesinin %75'inden fazlasının kontrolü halen açıklanamamaktadır [9]. Biyolojik ajanlar romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı, psoriasis, psoriatik artrit, ve ankilozan spondilit gibi sistemik inflamatuvar otoimmün hastalıkların tedavisinde devrim yapmışlardır. Belirli bağışıklık hücrelerini (örneğin, B ve T hücreleri) veya proinflamatuvar sitokinler olarak salgılanan araçları (TNF, İnterlökin (IL)-1, IL-6, IL-17, IL-12 ve IL-23) hedefleyen biyolojik ajanlar geliştirilmiş ve klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Birçok otoimmün hastalık için onaylanmış değişik biyolojik ajanlara örnek olarak çözünür TNF reseptörü IgG içerir Fc füzyon proteini (etanersept), çok sayıda anti-TNF- α monoklonal antikor (mAb) (İnfliksımab, adalimumab, ve golimumab), IL-1 reseptör antagonisti (anakinra), anti-IL-17A mAb (secukinumab), ve anti-IL-12 / IL-23 mAb (Ustekinumab) verilebilir [10]. Biyolojik ajanlar immün aracılı hastalığı olan kişilerde dengesi bozulmuş sitokinler ve hücreleri hedefler. Ancak, bu hedefler normal bağışıklık dengesinde ve normal fizyolojik tepkilerin oluşmasında anahtar bileşenlerdir. Bu nedenle özel sitokinlerin veya hücrelerin bloke edilmesi olumsuz olarak sonuçlanabilmektedir [11]. Literatürde pek çok çalışmada psoriasisli hastalarda kullanılabilecek biyolojik göstergelerin araştırılmasına rağmen klinik olarak anlamlı bir biyolojik gösterge halen bulunamamıştır [6]. Buna karşın, CRP, E-selektin, adezyon molekülü-1, haptoglobin ve IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 ve TNF'yi de içeren pro-inflamatuvar sitokinler gibi sistemik inflamasyon göstergeleri psoriasisli hastalarda

yükselmektedir [12-14]. Günümüzde klinik olarak psoriasis hastalığının aktivitesini değerlendirmekte kullanılan tanımlanmış bir belirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle psoriasisde kullanılacak objektif laboratuvar parametreleri dünya çapında araştırılmaktadır. Son zamanlarda psoriasisli hastalarda periferik kanda sistemik inflamatuvar belirteçlerdeki artışın bu hastalığın diğer sistemik hastalıklarla ilişkili olduğunu gösterdiğiyle ilgili makaleler yayımlanmıştır [7,15]. Tam kan sayımı klinikte yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Tam kan sayımı kapsamı içerisinde beyaz kan hücresi, kırmızı kan hücresi, platelet sayımı ve PCT sayımı bulunmaktadır [16,17]. Literatürde bildirilen karmaşık, pahalı ve deneyimli bir ekip gerektiren sitokinler ve adezyon molekülleri gibi bir takım parametreler bildirilmiştir. Bu nedenle psoriasisde inflamasyonun derecesini belirleyebilecek ucuz ve basitçe çalışabilecek parametrelere ihtiyaç bulunmaktadır [18,19]. Diğer inflamatuvar hastalıklara benzer şekilde psoriasis hastalarında sıklıkla beyaz küre hücreleri artmaktadır [13]. Ek olarak, psoriasis hastalarının kanlarında nötrofillerde artma ve nötrofil aktivasyon ürünlerinin yükseldiği bildirilmiştir [20].

NLO, literatürde ilk defa Zahorec ve ark. tarafından bildirilmiş ve yoğun bakım hastalarında hastalığın şiddetiyle korele olduğunu tanımlamışlardır [21]. NLO ve kan basıncının arasında pozitif bir korelasyon Demir ve ark. tarafından bildirilmiştir [22]. Kardiyovasküler mortalite beyaz kan hücre sayımı normal bile olsa NLO oranı gibi alt parametreleri değerlendirilerek tahmin edilebilir. NLO' nun hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, sol ventrikül disfonksiyonu, akut koroner sendrom, kalp kapak hastalığı, bozulmuş tiroid fonksiyonları, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, malignite, lokal veya sistemik enfeksiyon, son 3 ay içinde geçmiş enfeksiyonlar, inflamatuvar bozukluklar için alınan tıbbi tedaviden etkilendiği gösterilmiştir [23]. Sonuçta, NLO'

nın kardiyak ve non-kardiyak hastalıklarda inflamasyonu tespit etmekte potansiyel bir belirteç olabileceği bildirilmiştir [24-30].

PLO literatürde ilk defa 2008 yılında Smith RA ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Yazarlar trombositoz ve lenfositopeninin kişilerin sistemik inflamasyon derecelerini gösterdiğini ve PLO' nun önemli bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir. Aynı makalede periampüller adenokarsinomu opere edilen hastalarda preoperatif ölçülen PLO' nun lokal tümör invazyonu ile korele olduğu gösterilmiştir [31]. Son yıllarda, ortalama trombosit hacmi ile trombosit ve eritrosit dağılım oranları kolon kanseri hastalarında hastalık prognozu için kullanılacak bir belirteç olarak bildirilmiştir [23]. Trombositlerin antitrombotik etkilerinin dışında proinflamatuvar sitokin salgılayarak lökosit göçü ve endotel hücrelerine bağlanmaya yol açarak önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [32]. NLO' na benzer şekilde PLO' nun akut miyokardiyal infarktli hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [33]. Kılıç E ve ark. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde NLO ve PLO'nun doğru sonuçlar verirken, klinik pratikte kullanışlı bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir [34]. Gunbatar ve ark. ise Obstruktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda PLO'nun kardiyovasküler hastalık varlığını belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilirliğini yayımlamışlardır [35]. Literatürde NLO' nun psoriasisli hastalarda arttığını vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda NLO' na ek olarak platelet ve PLO' nun PAŞİ skoru ile anlamlı ilişkisi ve korelasyonu olduğu gösterilmiştir [36]. Platelet aktivasyonunun psoriasis patogeneziindeki rolü gösterilmiştir [37]. Ek olarak, platelet aktivasyon belirteci olarak bilinen ortalama platelet hacminin psoriasis hastalarında hastalık şiddetiyle korele olduğu tespit edilmiştir [38].

RDW kırmızı kan hücrelerinin boyutlarındaki farklılıkları tanımlayan bir parametredir. Kırmızı kan hücrelerinin hacminin standart

deviasyonunun MCV' ye bölümü ile otomatik olarak hesaplanır. RDW birçok hastalıkta inflamatuvar belirteç olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca RDW deki artışın kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkisi de tespit edilmiştir. Kim DS ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı RDW artışı bildirilmiştir. Yazarlar psoriasis de kardiyovasküler hastalık riskindeki artışı RDW düzeyindeki artışa bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir [7]. Biz de çalışmamızda biyolojik ajan tedavisinin 3. ayında RDW düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Trombositler inflamasyon, tromboz ve kardiyovasküler patofizyolojide önemli olan kan hücreleridir. PCT bir ünite hacmindeki kanda dolaşan trombositlerin sayısını ifade eder [39]. PCT ortalama trombosit hacmi X trombosit sayımı formülü ile elde edilen değerdir [40]. Eritrositler için hematokrit değerinin plateletler için geçerli olanıdır [39]. NLO ve PLO inflamasyon ve kardiyovasküler komplikasyonların gösterilmesinde kullanılabilen ucuz belirteçlerdir [41]. PCT ise trombosit agregasyonu öngörüsünde ve kardiyovasküler hastalık belirteci olarak kullanılmaktadır [40]. Koroner arter hastalığı olanlarda ve sağlıklı erkeklerde artmış trombosit sayısının kötü kardiyovasküler sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [39]. Geniş epidemiyolojik araştırmalarda iskemik felç, atrial fibrilasyon, miyokart enfarktüsü ve kardiyovasküler mortalitenin şiddetli psoriasisli hastaların yanı sıra hafif şiddetli psoriasisli hastalarında da artmış oranda görüldüğü bildirilmiştir [41]. Psoriasis'in kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili olduğu yayımlanmıştır [42-43]. Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler komplikasyonların belirteçlerinden olan NLO, PLO, RDW, trombosit ve PCT değerlerinde biyolojik ajanlar ile tedavinin 3. ayında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Bu değerlerdeki azalma literatürde biyolojik ajanlar ile tedavi sonucunda psoriasisli hastalarında major kardiyak olaylarda azalma

olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumludur [44].

Çalışmamız, psoriasisli hastalarda biyolojik ajanların inflamatuvar belirteçler ve PCT üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Tedavi sonrası inflamatuvar belirteç olarak anlamlı azalma NLO, PLO ve PCT seviyelerinde bulunmuştur. İncelenen diğer sistemik inflamatuvar belirteçlerde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Ataseven A ve ark. NLO'nun psoriasis ile kontrol hastalarında incelemişler ve hastalık grubunda NLO'nun istatistiksel olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir, ancak PAŞİ ile NLO arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır [19]. Ünal M ve ark. psoriasisli hastalarında lökosit, nötrofil, platelet, OTH, NLO ve PLO değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek olarak bulunmuş, ayrıca NLO'nun CRP ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildirmiştir [45]. Bizim bulgularımızda biyolojik ajanlar ile tedavinin 3. ayında NLO, PLO ve PCT seviyelerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda psoriasisli hastalarda biyolojik ajan tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kan sayımı ve bundan elde edilen NLO, PLO ve PCT gibi parametrelerin kullanılabilmesi gösterilmiştir. Bu parametrelerin etkin olarak kullanılması için daha geniş hasta serileri ile değişik tedavi edici ajanların kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. Cell Mol Immunol. 2012;94:302-9.

2. Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, ve ark. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları. *JOPP Derg.* 2011;3:5-11.
3. Bugada D, Allegrì M, Lavand'homme P, et al. Inflammation-based scores: a new method for patient-targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:142425.
4. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, et al. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2012;7:587-94.
5. Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2015;90:111-7.
6. Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:104-10.
7. Kim DS, Shin D, Jee H, et al. Red blood cell distribution width is increased in patients with psoriasis vulgaris: A retrospective study on 261 patients. *J Dermatol.* 2015;42:567-71.
8. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537-41.
9. Yamanaka K, Umezawa Y, Yamagiwa A, et al. Biologic therapy improves psoriasis by decreasing the activity of monocytes and neutrophils. *J Dermatol.* 2014;41:679-85.
10. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013;11:88.
11. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:19-27.
12. Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169:266-82.
13. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;150:917-28.
14. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005:273-9.
15. Boehncke WH. Perspective: Don't be superficial. *Nature.* 2012;492:55.
16. İlhan M, İlhan G, Gök AF, et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:1476-80.
17. Balta S, Demirkol S, Unlu M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions. *Br J Cancer.* 2013;109:3125-6.
18. İmtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012;5:2.
19. Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater Sociomed.* 2014;26:231-3.
20. Orem A, Değer O, Cimşit G, Bahadır S. Plasma polymorphonuclear leukocyte elastase levels and its relation to disease activity in psoriasis. *Clin Chim Acta.* 1997;264:49-56.
21. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102:5-14.
22. Demir M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35:570-3.
23. Boyraz I, Koç B, Boyacı A, et al. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:2912-5.
24. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102:653-7.
25. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2011;11:445-52.
26. Torun S, Tunc BD, Suvak B, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:491-7.
27. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97:993-6.
28. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:470-76.
29. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;111:636-42.
30. Erturk M, Surgit O, Yalcin AA, et al. The evaluation of relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and slow coronary flow. *Dicle Med J* 2013;40:537-42.
31. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery.* 2008;143:658-66.
32. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:51-61.
33. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34:326-34.
34. Kilic E, Rezvani A, Toprak AE, et al. Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Rheumatoid Arthritis. *Dicle Med J* 2016;43:241-7.
35. Gunbatar H, Ekin S, Sunnetcioglu A, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Dicle Med J* 2015;42:289-93.
36. Kim DS, Shin D, Lee MS, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2016;43:305-10.
37. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Platelet function in cutaneous diseases. *Platelets.* 2008; 19: 317-21.

38. Kim DS, Lee J, Kim SH, et al. Mean platelet volume is elevated in patients with psoriasis vulgaris. *Yonsei Med J.* 2015;56:712-8.
39. Oylumlu M, Oylumlu M, Yuksel M, et al. The usefulness of plateletcrit to predict cardiac syndrome X in patients with normal coronary angiogram. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2015;11:197-201.
40. Aynoglu O, Isik H, Sahbaz A, et al. Can Plateletcrit be a Marker for Recurrent Pregnancy Loss? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:447-52.
41. Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography.* 2014;31:1095-104.
42. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patient with psoriasis. *Echocardiography.* 2014;31:1166-7.
43. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology.* 2014;65:74-78.
44. Nguyen T, Wu JJ. Relationship between tumor necrosis factor- α inhibitors and cardiovascular disease in psoriasis: a review. *Perm J.* 2014;18:49-54.
45. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, et al. Psoriasiste trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit-trombosit/lenfosit oranı. *Türkderm* 2015;49:112-6.