

Psoriazisli Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi

Aslı Aksu Çerman¹, Ezgi Aktaş Karabay¹, İlknur Kıvanç Altunay¹

ÖZET:

Psoriazisli hastalarda nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi

Amaç: Psoriazis, kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Psoriaziste hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede Psoriazis Alan ve Şiddet İndeksinin (PAŞİ) yanısıra daha objektif laboratuvar araçlarına ihtiyaç vardır. Nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinen inflamatuvar belirteçlerdir. Bu çalışmada amacımız psoriazisli hastalarda nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerlerini incelemek ve hastalık şiddetiyle ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Kırk dokuz kronik plak tip psoriazisli hasta ve 47 kontrolün nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Psoriazisli hastalarda nötrofil lenfosit oranı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Ortalama trombosit hacmi yönünden her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.061$). Psoriazisli hastalar hastalık şiddetine göre incelendiğinde nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi yönünden herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Son yıllardaki çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklarda nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin prognostik önemi olduğu üzerinde durulmaktadır. Psoriazisli hastalarda sistemik inflamasyonun belirlenmesi ve tedavisi kardiyovasküler hastalıklar gibi eşlik edebilecek komorbiditelerin de azaltılabilmesi bakımından önemlidir. Bu amaçla nötrofil lenfosit oranı kullanışlı, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir laboratuvar parametre olabilir.

Anahtar kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, psoriazis vulgaris

ABSTRACT:

Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with psoriasis

Objective: Psoriasis is a chronic, inflammatory, systemic disease. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is used to evaluate the disease activity and response to therapy in psoriasis patients. However, more objective laboratory tools should be developed beside PASI. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume are inflammatory biomarkers that are known to be evaluated in various inflammatory diseases. The purpose of this study was to analyse the levels of neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume in psoriasis patients and to investigate the relationship between these biomarkers and the disease activity.

Materials and Methods: Forty-nine patients with chronic plaque psoriasis and 47 controls were included in the study. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume values of two groups were retrospectively evaluated.

Results: Neutrophil-lymphocyte ratio levels were significantly higher in patients with psoriasis than in healthy controls ($p<0.001$). The levels of mean platelet volume did not show statistically significant difference between psoriasis patients and controls ($p=0.061$). When psoriasis patients were evaluated according to disease severity, no correlation was found between the disease activity and neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume values ($p>0.05$).

Conclusion: In the recent studies, it has been mentioned that the neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume have prognostic importance for cardiovascular diseases. Assessment and management of the inflammatory status in psoriasis patients is important to prevent the comorbidities such as cardiovascular diseases. With this purpose, neutrophil-lymphocyte ratio might be considered as an easily accessed, available and cost-effective laboratory marker.

Keywords: Neutrophil lymphocyte ratio, mean platelet volume, psoriasis vulgaris

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(2):137-41



Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Aslı Aksu Çerman,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
aksuasli@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
13 Ocak 2016 / January 13, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:
16 Şubat 2016 / February 16, 2016

GİRİŞ

Psoriazis, yaşam boyu süren, T hücre aracılı, kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. Hastalığın inflamatuvar doğası TNF (tümör nekrotizan faktör)- α , IFN (interferon)- γ ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonundan kaynaklanır (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriaziste, artmış inflamasyonla ilişkili olarak inflamatuvar sitokinlerin, C-reaktif proteinin (CRP) ve trombosit aktivitesinin artması ve hiperhomosisteinemi nedeniyle kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir (2).

Trombositler inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda artmış trombosit aktivasyonu ve ateroskleroz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3). Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit aktivasyonunun bir belirteçidir. OTH'nın artmış olması, trombositlerin çapının arttığını ve artmış trombosit döngüsünden dolayı bu trombositlerin daha reaktif trombositler olduğunun bir göstergesidir (4,5).

Psoriatik lezyonların histopatolojisinde özellikle T lenfositler ve nötrofillerden zengin bir lökosit infiltrasyonu görülmektedir (6). Coimbra ve ark. (7) psoriazisli hastaların periferik kanında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek sayıda lökosit, monosit ve nötrofilin ve düşük sayıda lenfositin olduğunu göstermişlerdir. 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 (MI), diyabetes mellitus, ülseratif kolit, maligniteler ve psoriazis gibi birçok hastalıkta sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olduğu söylenmektedir (8-11). Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (7,12,13). Psoriaziste 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 (14).

Psoriaziste kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gibi eşlik edebilecek komorbiditeler için de yol gösterebilecek olması nedeniyle hastalık şiddetini ve seyrini öngörmeye faydalı olabilecek objektif, güvenilir, ucuz ve kolay uygulanabilir laboratuvar parametrelere gereksinim vardır. Biz de bu çalışmada psoriazisli hastalarda OTH ve NLO düzeylerini araş-

tırmayı ve bu parametrelerin hastalık şiddetiyle bir ilişkisi olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2014 ve Aralık 2015 yılları arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde takip edilen, 18-65 yaş arası, 49 kronik plak tip psoriazisli hasta ve herhangi bir nedenle polikliniğe başvurmuş, sistemik inflamatuvar bir hastalığı olmayan ve takiplerinde hemogram testi istenmiş olan 48 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta verileri epikriz ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Çalışma Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

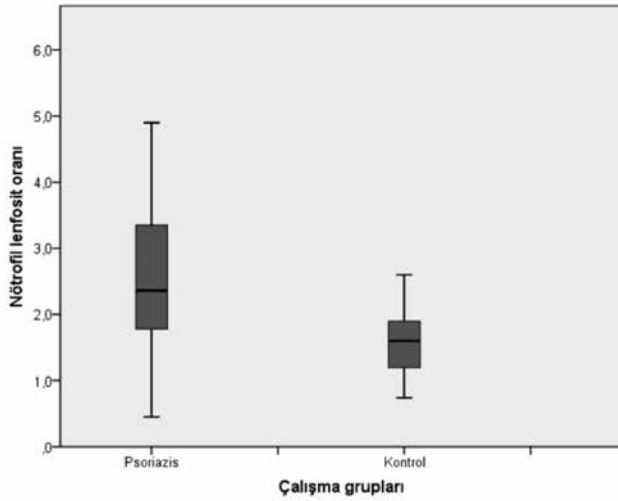
Psoriazis için sistemik tedavi alanlar, trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullananlar, başka bir inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olanlar, tiroid hastalığı, malignite varlığı ve gebeliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Psoriazisli hastaların sosyodemografik verileri, psoriazis alan ve şiddet indeksi (PAŞİ), hemogram testlerindeki OTH ve NLO düzeyleri kaydedildi. Ayrıca psoriazisli hastalar PAŞİ skoruna göre hafif ($10 \leq \text{PAŞİ}$) ve orta-şiddetli ($10 > \text{PAŞİ}$) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Psoriazisli hastaların OTH ve NLO düzeyleri hem kontrollerle hem de hastalık şiddetine göre kendi içinde karşılaştırıldı.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma, sayılar ve yüzdelere ifade edildi. İstatistiksel analizler için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Gruplar arası bir fark olup olmadığının belirlenmesinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler ki-kare testiyle karşılaştırıldı. Korelasyonlar Spearman korelasyon analiziyle değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Cinsiyet oranı ve yaş bakımından psoriazisli hastalarla (19 kadın, 30 erkek; $\text{ort} \pm \text{ss}$ yaş 42.33 ± 15.47),



Şekil-1: Psoriazisli hastalar ve kontrollerde nötrofil lenfosit oranları

kontroller (23 kadın, 24 erkek; ort±ss yaş 38.70±13.56) arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Psoriazisli hastaların ortalama hastalık süresi 123.33±89.5 ay ve ortalama PAŞİ skoru 20.34±11.64 idi.

Psoriazisli hastaların NLO değeri 2.62±1.46, kontrollerin NLO değeri 1.60±0.56 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil-1). Psoriazisli hastalarda OTH değeri 10.24±0.86 iken kontrol grubunda 10.64±1.11 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.061$) (Tablo-1). Ayrıca bu değerlerin PAŞİ skoru ve hastalık süresiyle de herhangi bir korelasyonu saptanmadı ($p>0.05$).

Psoriazisli hastalar, hastalık şiddetine göre hafif ($n=10$) ve orta-şiddetli ($n=39$) olarak 2 gruba ayrılarak incelendiğinde her iki grup arasında hastalık süre-

si (118.8±94.56 ay vs. 124.49±89.4 ay, $p=0.823$), yaş (51.2±18.21 yıl vs. 40.05±14.06 yıl, $p=0.096$), NLO (2.62±0.98 vs. 2.62±1.56, $p=0.560$) ve OTH (10.52±0.91 vs. 10.17±0.84, $p=0.219$) değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

TARTIŞMA

Psoriazisli hastalarda koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü (MI), derin ven trombozu, metabolik sendrom ve diabetes mellitus (DM) riski artmıştır (2,15-17). Yapılan çalışmalarda inflamasyon ve tromboza yatkınlıkla trombosit aktivasyonu arasında patofizyolojik bir ilişki olduğu düşünülmüştür. OTH, trombosit fonksiyonları ve aktivasyonunun bir belirleyicisidir. OTH değerinin artması akut MI, hiperlipidemi ve DM için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3,18). Literatürde psoriazisli hastalarda OTH değerinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Karabudak ve ark. (19) hafif/orta şiddetli psoriazisli hastalarda kontrollere göre OTH değerini daha yüksek bulmuşlardır. Canpolat ve ark. da (20) psoriazis ve psoriatik artritli hastalarda OTH değerinin daha yüksek olduğunu, aynı zamanda PAŞİ ile OTH arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Saleh ve ark. (21) ise psoriazisli hastalar ve kontroller arasında OTH düzeyi yönünden anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da psoriazisli hastalarda OTH düzeyi kontrollerden istatistiksel olarak farklı değildi. Beyan ve ark. (22) yaptıkları bir çalışmada OTH'nın tek başına trombosit aktivasyonunu göstermede yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Bu konuda daha geniş

Tablo-1: Psoriazisli hastalar ve sağlıklı kontrollerin demografik ve klinik özellikleri

	Psoriazis (n=49)	Kontrol (n=47)	p
Yaş (ort±ss)	42.33±15.47	37.8±13.56	0.238
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	30 (61.22)	24 (51.06)	
Kadın	19 (38.78)	23 (48.94)	
Hastalık süresi (ay) (ort±ss)	123.33±89.5		
Psoriazis şiddeti, n (%)			
Hafif	10 (20.41)		
Orta-şiddetli	39 (79.59)		
NLO (ort±ss)	2.62±1.46	1.60±0.56	<0.001
OTH (ort±ss)	10.24±0.86	10.64±1.11	0.061

NLO, nötrofil lenfosit oranı; OTH, ortalama trombosit hacmi

populasyonlarda daha ileri araştırmalar yapılması görüőündeyiz.

Sistemik inflamasyonda nötrofiller savunmanın ilk basamağını başlatırlar ve aktif nonspesifik inflamasyonu gösterirler. Lenfositler ise inflamasyonun düzenleyici ve koruyucu bileőenini oluştururlar. NLO'nun yüksek olması devam eden inflamasyonun bir belirtecidir. Psoriaziste, potent bir nötrofil kemotaktik faktör olan CXCL8'in plazma seviyelerinin artmasından dolayı lökositler ve nötrofiller artar (12,23,24). Kim ve ark. (25) ve Ően ve ark. (9) psoriazisli hastalarda NLO'nun kontrollere oranla arttığını ve PAŐI ile NLO arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir. Ünal ve ark. (14) 320 psoriazisli hasta ve 200 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları retrospektif bir çalışmada psoriazisli hastalarda OTH, NLO ve trombosit lenfosit oranının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yurtdaş ve ark. da (26) psoriazisli hastalarda NLO'yu kontrollerden yüksek bulmuş ve NLO'nun subklinik aterosklerozun bir belirleyicisi olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak NLO düzeyleri yüksekti. Ancak hastalar hastalık Şiddetine göre ayrıldığında hafif grupla orta-Şiddetli grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bunun nedeni hafif Şiddetli grupta hasta sayısının az oluşu olabilir.

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda psoriazisli

hastalarda iskemik inme, atrial fibrilasyon, MI ve kardiyovasküler mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir (27,28). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte arteriyel inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda CRP ve NLO'nun kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun potansiyel bir belirteci ve önemli birer prognostik faktör oldukları belirtilmektedir. NLO, günlük pratikte kolayca ulaşılabilen, objektif bir laboratuvar parametresidir. Psoriaziste hastalık Şiddetini ölçmek için, vücut yüzey tutulumu, deri lezyonlarının kızarıklık, infiltrasyon ve skuam Şiddeti değerlendirilerek hesaplanan PAŐI skoru kullanılmaktadır. Bu yöntemin değerlendiren kişiye göre farklılıklar göstermesi dışında sadece plak tip psoriaziste uygulanabilir olması kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca hastaların sahip olduğu sistemik inflamasyon hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Psoriazis patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin rolü anlaşıldığından itibaren hastalık Şiddetini ölçmek ve hastalık takibinde kullanılabilecek bir araç geliştirmek amacıyla birçok inflamatuvar belirteç üzerinde çalışılmıştır. PAŐI'nin yanısıra NLO gibi inflamatuvar belirteçlerin de tedavi takibinde kullanılması hastalardaki sistemik inflamasyonun dolayısıyla komorbiditelerin takip ve etkin tedavilerinin yapılabilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3 Suppl 2): 67-80. [CrossRef]
2. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 313-24. [CrossRef]
3. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8:148-56. [CrossRef]
4. Park Y, Schone N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002; 13: 301-6. [CrossRef]
5. Bath PMW, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coag Fibrinol* 1996; 7: 157-61. [CrossRef]
6. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 524-8. [CrossRef]
7. 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: 789-96. [CrossRef]
8. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015 Feb 9. pii: 1076029615569568. [Epub ahead of print]
9. 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: 223-7. [CrossRef]
10. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana 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: dju124. [CrossRef]
11. Torun 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: 491-7. [CrossRef]
12. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 917-28. [CrossRef]
13. 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: 656-62. [CrossRef]

14. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, Balevi Ş, Tol H, Aykol C, et al. Psoriasisite ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı. *Türkderm* 2015; 49: 112-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shaphiro J, Bonne DY, et al. Psoriasis and metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41. [\[CrossRef\]](#)
17. Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: A nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 691-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2011; 31: 1215-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Karabudak O, Ulusoy RE, Erikci AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmanyeri Y. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 337-40.
20. Canpolat F, Akpınar H, Eskioğlu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 325-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Saleh HMA, Attia EAS, Onsy AM, Saad AA, Abd Allah MMM. Platelet activation: a link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis - a case - control study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 68-75. [\[CrossRef\]](#)
22. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 161-4. [\[CrossRef\]](#)
23. Orem A, Deger O, Cimsit G, Bahadır S. Plasma polymorphonuclear leukocyte elastase levels and its relation to disease activity in psoriasis. *Clin Chim Acta* 1997; 264: 49-56. [\[CrossRef\]](#)
24. Mee JB, Cork MJ, di Giovine FS, Duff GW, Groves RW. Interleukin-1: a key inflammatory mediator in psoriasis? *Cytokine* 2006; 33: 72-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, 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* 2015 Aug 18. Doi: 10.1111/1346-8138.13061. [Epub ahead of print] [\[CrossRef\]](#)
26. Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, Özdemir M, Özkan İ, Aladağ N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography* 2014; 31: 1095-104. [\[CrossRef\]](#)
27. 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: 775.e1-6. [\[CrossRef\]](#)
28. 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: 2411-8. [\[CrossRef\]](#)