



The Association Between the Neutrophil Lymphocyte Ratio and Vitamin D Levels

Nötrofil Lenfosit Oranı ile Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişki

Funda Yıldırım Baş^{*1}, Bahriye Arslan²

ABSTRACT

Background: Neutrophil lymphocyte ratio has been used as an indicator of systemic inflammation. Vitamin D levels have been demonstrated to be associated with infectious diseases. In this study the relationship between Vitamin D levels and neutrophil lymphocyte ratio were assessed. **Materials and Methods:** A total of 300 subjects who were, healthy, who did not have a chronic disease, history of drug use, inflammation, or inflammatory disease, who were not pregnant, who were admitted to Family Medicine Outpatient Clinic of Süleyman Demirel University Medical Faculty between 1 September and 31 May 2015 were included in the study. Vitamin D levels and hemogram findings were evaluated retrospectively. **Results:** Mean age of the patients was 29, 6 ± 11 years, of the participants, 232 (77, 3%) were female and 68 (22, 7%) were male. Vitamin D levels were normal in 73 (24, 3%) participants and low in 227 (75, 7%). A negative correlation was found between Vitamin D and neutrophil lymphocyte ratio ($p = 0.01$, $r = -0,184$) and a positive correlation was observed between Vitamin D and hemoglobin levels ($p = 0,01$, $r = 0,187$). A positive correlation was observed between age and hemoglobin levels ($p = 0,04$, $r = 0,114$). A significant correlation was not detected between Vitamin D levels and, age, hemoglobin, neutrophils, lymphocytes, eosinophil, leukocyte, platelet count ($p = 0,98$, $p = 0,23$, $p = 0,13$, $p = 0,52$, $p = 0,30$, $p = 0,41$, $p = 0,67$, but there is significant correlation between neutrophil lymphocyte ratio $p = 0,04$). **Conclusion:** The results of the present study support that Vitamin D deficiency increases the susceptibility to inflammation. The patients who experience frequent infections should be assessed with regard to Vitamin D levels. It was concluded that normal Vitamin D levels may be required for supportive treatment of infectious diseases

Key words: Vitamin D deficiency, inflammation, neutrophil lymphocyte ratio

ÖZET

Giriş: Nötrofil lenfosit oranı; sistemik inflamasyon belirtici olarak kullanılmaktadır. Vitamin D düzeyinin, enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Bu çalışmada, Vitamin D düzeyi ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki değerlendirildi. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 1 Eylül-31 Mayıs 2015 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran, sağlıklı, kronik hastalığı, ilaç kullanımı, inflamasyon bulgusu ve inflamatuvar hastalık anamnezi olmayan, normal vücut kitle indeksine sahip, gebe olmayan 300 kişi dâhil edildi. Kişilerin Vitamin D düzeyleri ve hemogram bulguları geriye dönük olarak incelendi. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 29,6 ± 11 yıl idi. Kadınların sayısı 232 (%77,3), erkeklerin sayısı 68 (%22,7) idi. Vitamin D düzeyi 73 (%24,3) kişide normal, 227 (%75,7) kişide düşük bulundu. Vitamin D düzeyi ile nötrofil lenfosit oranı arasında negatif korelasyon, ($p = 0,01$, $r = -0,184$), hemoglobin düzeyleri ($p = 0,01$, $r = 0,187$) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Yaş ve hemoglobin düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlendi ($p = 0,04$, $r = 0,114$). Vitamin D düzeyi düşük ve normal olan iki grup arasında; yaş, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, eozinofil, lökosit, platelet sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p = 0,98$, $p = 0,23$, $p = 0,13$, $p = 0,52$, $p = 0,30$, $p = 0,41$, $p = 0,67$), nötrofil lenfosit oranı arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p = 0,04$). **Sonuç:** Bu çalışma; Vitamin D eksikliğinin inflamasyona yatkınlığı arttırdığını destekler niteliktedir. Sık enfeksiyon geçiren bireylerin Vitamin D düzeyleri değerlendirilmelidir. Enfeksiyon hastalıklarının destek tedavisi açısından normal Vitamin D düzeyinin gerekli olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Vitamin D eksikliği, inflamasyon, nötrofil lenfosit oranı

Received / Geliş tarihi: 20.12.2017, Accepted / Kabul tarihi: 17.03.2018

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

*Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Funda Yıldırım Baş, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Isparta-TÜRKİYE, E-mail: dryldrbas@yahoo.com

Baş ve Arslan. Nötrofil Lenfosit Oranı ile Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişki. TJFMPC, 2018; 12 (2): 88-91. DOI:10.21763/tjfm.432455

GİRİŞ

Vitamin D (Vit D) yetersizliği; tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça sık görülen bir durumdur. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda Vit D eksikliği ya da yetersizliği olduğu bilinmektedir.¹ Avrupa'da görülme oranı %40-60 arasında değişmektedir.² Son yıllarda yapılan çalışmalarda Vit D düzeyinin, kemik sağlığı ve kas gücüne etkilerinin yanı sıra enfeksiyon hastalıkları üzerine olan etkileri de dikkati çekmektedir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), son yıllarda özellikle sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır.³ NLO; diyabet, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit ve inflamatuvar artrit gibi sistemik ya da lokal inflamatuvar yanıt için tanınan değere sahiptir.^{4,5}

Serum 25-OH D3 düzeyleri genel olarak Vit D durumunun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir.⁶ Vit D'nin immun-modulatör ve anti-inflamatuvar özellikleri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁷ D vitamini eksikliğinin bağışıklık sistemini bozarak enfeksiyonlara sebep olduğu öne sürülmektedir. Vit D eksikliğinde sistemik inflamasyon belirteçlerinin arttığı gözlenmektedir.⁸ Vit D'nin bağışıklığı başlatmada, mukozal korumada ve endotel işlevinde faydalarının olduğu bilinmektedir. Vit D eksikliği çoklu organ yetmezliği ile ilişkili sistemik inflamasyon belirteçlerinin artması ile de ilişkili bulunmuştur.⁹

Bu çalışmada, Vit D düzeyi ile enfeksiyon göstergesi olarak karşımıza çıkan NLO arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul izni Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi'nden (02-12-2015/233) alınmıştır. Çalışmaya 1 Eylül-31 Mayıs 2015 tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine periyodik muayene için başvuran, sağlıklı, kronik hastalığı, ilaç kullanımı, inflamasyon bulgusu ve inflamatuvar hastalığı olmayan, normal vücut kitle indeksine sahip (VKI<25 mg/m²), gebe olmayan 300 kişi dâhil edildi. Kişilerin Vit D düzeyleri ve hemogram sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Vit D< 20 ng/mL (50 nmol/L) olması Vit D eksikliği olarak kabul edildi.¹⁰ NLO; nötrofil değerinin lenfosit değerine matematiksel olarak bölünmesiyle hesaplandı. Veriler SPSS 17.0 istatistiksel analiz programında Mann Whitney U, bağımsız t testi, ki kare ve korelasyon analizleriyle değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 232 (%77,3) kadın, 68 (%22,7) erkek olmak üzere toplam 300 kişi katıldı. Hastaların yaş ortalaması 29, 6±11,0 yıl idi. Vit D düzeyi 73 (%24,3) kişide normal iken 227 (%75,7) kişide düşük olarak tespit edildi. Vit D ortalamaları normal grupta 25,5 (IQR 23,4-31,1) ng/ml, düşük grupta 10,1 (IQR 6,4-13,8) ng/ml olarak bulundu. Cinsiyet ile Vit D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,001). Kadınlarda Vit D düzeyi anlamlı derecede daha düşüktü. Kadınlarda Vit D ortalaması 11,05 (IQR 6,6-17,9) ng/mL iken, erkeklerde 16,5 (IQR 13,0-24,0) ng/mL olarak bulundu. Vit D düzeyi ile NLO arasında negatif korelasyon (p=0,01 r=-0,184), hemoglobin (Hb) düzeyleri (p=0,01, r=0,187) arasında pozitif korelasyon saptandı. Yaş (p=0,04 r=0,114) ve hemoglobin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Vit D düzeyi ve hemogram değerleri arasındaki korelasyon Tablo 1'de gösterilmiştir.

Katılımcılar Vit D seviyelerine göre iki gruba ayrıldığında düşük ve normal olan gruplar arasında, yaş, Hb, nötrofil, lenfosit, eozinofil, lökosit, platelet sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (p=0,98, p=0,23, p=0,13, p=0,52, p=0,30, p=0,41, p=0,67), NLO değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,04).

Vit D düzeyi düşük ve normal olan iki grup arasındaki hemogram sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda Vit D eksikliği ya da yetmezliğinin tüm dünyada önemli ölçüde artması nedeniyle bu konu hakkında çok fazla sayıda çalışma yapılmaktadır. Çalışmamıza katılanların %75,7' sinde Vit D düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir. Vit D'nin, kemik, kas, iskelet sistemindeki görevlerinin yanı sıra, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, obezite, glukoz intoleransı, kanser, yaşlanma ve yaşam süreci üzerinde de önemli etkileri olduğu bilinmektedir.¹ Vit D yetersizliğinde enfeksiyon hastalıklarının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Vit D'nin immün-modulatör etkisi ile ilgili ilk kanıtlar düşük Vit D düzeyleri olanların *M. tuberculosis* enfeksiyonuna daha yatkın olmalarının ve hastalığı daha ağır geçiriyor olmalarının fark edilmesiyle gündeme gelmiştir.¹¹ Çalışmalar, 1,25(OH)2 D3' ün sitokin ve monosit-makrofaj sisteminde üretim için gerekli olan ara madde şeklinde görev aldığı ve bu nedenle güçlü bir immün-modulatör olduğunu ortaya koymaktadır.^{12,13} Serum Vit D düzeyleri, 20 ng/mL altına indiğinde monosit ve makrofajların immün yanıt başlatmadığı düşünülmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının yılın hangi mevsimi olursa olsun serum Vit D düzeyi

düşüğünde gözlenmesi, ayrıca, Vit D düzeylerinin daha fazla düştüğü kış aylarında enfeksiyonların artması bu düşüncüyü desteklemektedir.¹⁴

Tablo 1. Vit D düzeyi ve hemogram sonuçları arasındaki korelasyon

	Vitamin D	
	p	r
Yaş	0.80	-0.015
WBC	0.14	-0.085
Hb	0.01	-0.018*
PLT	0.32	-0.057
Nötrofil	0.01	-0.159**
Lenfosit	0.38	0.051
Eozinofil	0.29	0.061
Bazofil	0.18	0.770
NLO	0.01	-0.184**

Vit D; Vitamin D, WBC; Lökosit, Hb; Hemogloblin, PLT; Platelet, NLO; Nötrofil lenfosit oranı.

* pozitif korelasyon

**negatif korelasyon

Tablo 2. Vit D düzeyi ve hemogram sonuçları

	Vit D		p
	> 20ng/mL	< 20ng/mL	
WBC(10³µL)	7.02±1.46	7.1±1.58	0.41
Hb (g/dL)	13.8 (12. 6-14. 7)	13.5 (12. 7-14. 2)	0.23
PLT (10³µL)	266.0±56. 2	269.7±67. 1	0.67
NÖTROFİL (10³ µL)	3.8 (3.25-4.80)	4.1 (3.40-5.00)	0.13
LENFOSİT (10³ µL)	2.2 (1.85-2.80)	2.1 (1.90-2.60)	0.52
EOZİNOFİL (10³ µL)	0.1 (0. 1-0. 2)	0.1 (0. 1-0. 1)	0.30
NLO	1.5 (1.35-2.22)	1.9 (1.50-2.33)	0.04*

Vit D; Vitamin D,WBC; Lökosit, Hb; Hemogloblin, PLT; Platelet, NLO; Nötrofil lenfosit oranı.

WBC, PLT; (ortalama ± standart sapma), Hb, nötrofil, lenfosit, eozinofil, NLO; (ortanca, çeyrek değerler genişliği (25-75)

*anlamli ilişki

Yaşlılar üzerinde yapılan bir çalışmada, Vit D düzeyleri ile inflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-10, IL-18, TNF-α, IL- 1β, hsCRP) arasında ilişki olduğu gözlenmiştir.¹⁵ Hastanede yatan hastalarla yapılan diğer bir çalışmada Vit D eksikliğinde enfeksiyon ve sepsis oranlarında artış tespit edilmiştir.²

NLO, son yıllarda özellikle sistemik inflamasyon belirtici olarak kullanılmaktadır.³ Ayrıca kardiyak hastalıkların ve bazı kanser türlerinin prognozunu belirlemek için de etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{16,18} NLO; diyabet, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit ve inflamatuvar artrit gibi sistemik ya da lokal inflamatuvar yanıt için tanısallığa sahiptir.^{4,5}

Bu çalışmada Vit D düzeyleri ile NLO arasında bir ilişki olduğu bulundu. Bu sonuç diğer çalışmalarla benzer olarak Vit D düzeyinin inflamasyonla ilişkili olabileceğini ve Vit D'nin azalmasının NLO'da artışa sebep olabileceğini göstermektedir.

Vit D düzeyi ile Hb düzeyleri arasında bir ilişki saptanmıştır. Vit D düzeyi azaldıkça Hb değerleri de azalmaktadır. Bu durum, yapılan çalışmalarla benzer şekilde Vit D düzeyi ile anemi ve inflamasyon birlikteliği arasında ilişki olabileceğini desteklemektedir.¹⁸

Vit D eksikliği, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların yarısını, erkeklerin üçte birini etkileyen bir halk sağlığı sorunudur.¹⁹ Çalışmamızda da cinsiyet ile Vit D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve kadınlarda Vit D düzeyi anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

D vitamini eksikliği; yaşın artması, yetersiz güneş ışığı alımı, diyetle Vit D alımının azalması, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, artan yağ kitlesi ve hareketsizlik nedeniyle karşımıza çıkmaktadır.²⁰ Çalışmalar yaşın artmasıyla birlikte Vit D düzeyinin azaldığını göstermektedir. Fakat bizim çalışmamızda D vitamini ile yaş arasında, hasta grubumuzun genç olması nedeniyle anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmanın tek merkezde yapılması, hastaların yaş ortalamalarının düşük olması ve çalışmanın yapıldığı zamanın güneşin etkisinin daha fazla olduğu aylarda yapılmaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca retrospektif olması nedeniyle kalsiyum, potasyum, alkelen fosfataz gibi testlere ilişkin veriler sunulamamıştır. Sonuç olarak; Vit D eksikliği enfeksiyona yatkınlığı artırabilmektedir. Hemogram gibi ucuz ve kolay elde edilebilir bir testle NLO oranının düşük tespit edilmesi diğer patolojiler dışlandıktan sonra Vit D eksikliği konusunda bizleri uyarabilir. Özellikle sık enfeksiyon geçiren hastalarda Vit D düzeylerinin ölçülmesi ve eksik olanların tedavi edilmesi ile enfeksiyon hastalıklarının daha az görülmesine katkı sağlanabilir. Daha kapsamlı çalışmalarla bu etki desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi 2011; 42: 14-27.
2. De Haan K, Groeneveld J, De Geus H, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and met analysis. Crit Care 2014; 18: 660.
3. Usta Atmaca H, Akbas F, Ökten IN, Nuhoglu E, İnal BB. Nötrofil lenfosit oranı obezitede

- inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir mi? *Istanbul Med J* 2014;15(4)0-0.
4. Celikbilek M, Doğan S, Özbakır O, Zararsız G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013; 27: 72-6.
 5. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 225-33.
 6. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
 7. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH) D concentrations in healthy women. *J Inflamm* 2008; 5: 10.
 8. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, and Adams JS: Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 31-8.
 9. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7:28.
 10. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-8.
 11. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113-9.
 12. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-73.
 13. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicolette F, Malaguarnera L: Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011; 134:123- 39.
 14. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr Ca. Association between serum 25 hydroxy vitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90
 15. De Vita F, Lauretani F, Bauer J, Bautmans I, Shardell M, Cherubini A, et al. Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals. *AGE* 2014; 36: 94-6.
 16. Dirican A, Kucukzeybek B. B, Alacacioglu, Erten C, Varol U, Somali I, et al. “Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?” *International Journal of .Clin Oncol* 2015; 20(1): 70–81.
 17. Williams B. A., Merhige M. E, “Association between neutrophil-lymphocyte ratio and impaired myocardial perfusion in patients with known or suspected coronary disease,” *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2013; 42 (6): 436–41.
 18. Smith EM, Alvarez JA, Martin GS, Zughair SM, Ziegler TH, Tangpricha V, Nutrition Vitamin D deficiency is associated with anemia among African-Americans in a U.S. cohort. *Br J Nutr* 2015; 113(11): 1732–40.
 19. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477–501.
 20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266–81.