

NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARI AZOOSPERMİ VE ANORMAL SPERM PARAMETRELERİ İÇİN PREDİKTİF MARKER OLARAK KULLANILABİLİR Mİ?

Is It Possible to Use Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio as a Predictive Marker for Azoospermia and Abnormal Semen Parameters?

Ünal ÖZTEKİN¹ (0000-0001-9568-9442), Mehmet CANIKLIOĞLU¹(0000-0003-2216-5677), Sercan SARI¹ (0000-0002-0994-3799), Volkan SELMİ¹ (0000-0003-2605-9935), Abdullah GÜREL¹ (0000-0003-3112-448X), Emin GÜRTAN¹ (0000-0002-1992-3556), Ayşen CANIKLIOĞLU² (0000-0001-8128-6044), Levent IŞIKAY¹ (0000-0001-6345-0189)

ÖZET

Amaç: Erkek faktörlü infertilite toplunda sık karşılaşılan bir durumdur. Bu çalışmada amacımız basit ve ucuz bir tetkik olan tam kan sayımı parametrelerini kullanarak, pro-inflamatuar belirteçler olan nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarının, azoospermi, oligoastenozoospermi ve normal sperm parametrelerinde prediktif olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Kliniğimize erkek faktörlü infertilite araştırılması nedeniyle başvurmuş ve çalışma kriterlerini sağlayan 358 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar Azoospermi grubu (Grup 1), Oligoastenoteratozoospermi grubu (Grup 2), Normal sperm parametrelerine sahip grup (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar nötrofil, lenfosit, platelet değerleri ile nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Demografik veriler ile nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit oranı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (s-rasyala p: 0,745, p: 0,998).

Sonuç: Azoospermi ve oligoastenoteratozoospermi olasılığını öngörebilmek için NLO ve PLO değerlerini prediktif bir marker olarak kullanılmasını önermiyoruz.

Anahtar Sözcükler: *Azoospermi; Nötrofil/Lenfosit Oranı; Platelet/Lenfosit Oranı*

ABSTRACT

Objective: Male factor infertility is a common disease. In this study, we aimed to investigate the predictability of neutrophil / lymphocyte and platelet / lymphocyte ratios in azoospermic, oligoasthenozoospermic and normal semen parameters by using whole blood count parameters which are simple and inexpensive.

Material and Methods: The data of 358 patients who admitted to our clinic due to male factor infertility were investigated retrospectively. The patients were divided into three groups as azoospermia group (Group 1), oligoasthenoteratozoospermia group (Group 2) and normal group (Group 3). The groups were compared in terms of neutrophil, lymphocyte, platelet values, neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratios.

Results: No significant difference was found between the groups in terms of demographic data, neutrophil, lymphocyte and platelet values. There was no statistically significant difference in Neutrophil / Lymphocyte ratio and Platelet / Lymphocyte ratio (p: 0.745, p: 0.998).

Conclusion: We do not recommend the use of NLR and PLO to predict the probability of azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia.

Keywords: *Azoospermia; Neutrophil/Lymphocyte Ratio; Platelet/ Lymphocyte Ratio*

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı,

²Yozgat Bozok Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim, Dr. Öğr. Üyesi

Ünal ÖZTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Mehmet CANIKLIOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi
Sercan SARI, Dr. Öğr. Üyesi
Volkan SELMİ, Dr. Öğr. Üyesi
Abdullah GÜREL, Dr. Öğr. Üyesi
Emin GÜRTAN, Araş. Gör.
Ayşen CANIKLIOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi
Levent IŞIKAY, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Ünal ÖZTEKİN
Yozgat Bozok Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

Tel: 0530 347 8578

e-mail:

dr_unal@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 11.05.2019

Kabul tarihi/Accepted: 04.07.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.563354

Bozok Tıp Derg 2019;9(3):102-7

Bozok Med J 2019;9(3):102-7

Giriş

İnfertilite, cinsel aktif bir çiftin, korunmasız ve düzenli birlikteliğine rağmen bir yıl içerisinde spontan gebelik sağlayamaması durumudur. İnfertilite hem kadın hem erkek faktörlerden kaynaklanabilir. Çocuksuz çiftlerin % 50'sinde anormal semen parametreleri, erkek infertilitesi ile ilişkili bir faktör bulunurken, olguların % 30-40'ında erkek kısırlığına bağlı faktör bulunmamıştır (idiyopatik erkek kısırlığı) (1). Diyet ve toksik maddeler gibi çevresel faktörler ve genetik bozukluklar, enfeksiyon ve inflamasyon erkek faktörlü infertilite nedenleri arasında gösterilmiştir (2).

İnflamatuar patolojilerin erkek infertilitesine neden olduğu bilinmektedir ve bu süreçte, yüksek reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi, sperm üretimini ve yapısını bozabilir(3-5). Semen anormallikleri ile birlikteliği bulunan ROT'ların inflamasyon sırasında üretimleri artarak ve antioksidan mekanizmaları baskılayarak sperm yapısını etkileyebilir. Seminal plazmada enzimatik ve non-enzimatik antioksidan mekanizmalar bulunur. Enzimatik olanlar arasında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz/glutatyon redüktaz sistemi ve katalaz sayılabilir. Non-enzimatikler arasında ise askorbik asit (vitamin C), α -tokoferol (vitamin E), taurin ve hipotaurin gibi ajanlar bulunur (6). İnfamasyon sırasında, bu antioksidan mekanizmalar, semendeki mevcut toplam antioksidan kapasitenin ötesindeki yüksek ROT seviyeleri nedeniyle "oksidatif stres" olarak adlandırılan ve sperm hasarı ile sonuçlanan bir durum oluşturabilir (5).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) sistemik inflamasyonu gösteren pro-inflamatuar belirteçlerdir ve inflamatuvar hematolojik skorlar olarak popüler araştırma konuları haline gelmiştir (7). NLO, kanser ve çeşitli sistemik hastalıkların yanı sıra sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır ayrıca ağır ateroskleroz gibi çeşitli vasküler hastalıklarda prognostik bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilmiş ve kardiyovasküler risk ve mortalite için bir prediktif bir marker olarak sunulmuştur (8-10). PLO'nun, çeşitli kanser tiplerinden akut inflamatuvar demyelinizan polinöral radikülopatiye, dikkat eksikliği ile birlikte hiperaktivite bozukluğundan erektil disfonksiyona kadar değişen

çeşitli hastalıkların potansiyel bir prediktörü olduğu bildirilmiştir (11). Enfeksiyonla ilişkili olarak PLO'nun yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlarda önemli ölçüde arttığı ve hastanede kalış süresi ile pozitif ilişkili olduğu ayrıca acil servislerde sepsis tanılı hastalarda gözlenen mortalite ile ilişkili yüksek PLO seviyeleri gösterilmiştir (12,13).

Bu çalışmanın amacı, basit ve ucuz bir tetkik olan tan kan sayımı parametrelerini kullanarak, pro-inflamatuar belirteçler olan NLO ve PLO değerlerinin azospermi ve oligoastenoteratozoospermi açısından, prediktif olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

MATERYAL VE METHOD

Üroloji polikliniğine aralık 2017- mart 2019 tarihleri arasında infertilite araştırılması veya kontrol yaptırmak üzere başvurmuş olan, ayrıca eş faktörlü infertilite nedeniyle takipte olan 18-54 yaş arasındaki hastaların spermioqram sonuçları ve inflamatuvar parametreleri retrospektif olarak değerlendirilerek kayıt altına alındı. Lokal etik kurulundan onayı alındıktan sonra tüm hastalardan yazılı onay alınarak ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde retrospektif olarak değerlendirildi (2017-KAEK-189_2019.04.17_10). Onsekiz yaş altı, aktif veya kronik inflamatuvar hastalığı bulunan, beyaz küre>10000uL olan, retraktil testis, tek veya çift taraflı orşiektomi yapılmış, karyotip anomalisi, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü olan, hematolojik hastalığı olan ve steroid tedavisi alan, primer veya nüks varikoseli olan ve bir yıldan kısa sürede varikosektomi hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların temel karakteristik özellikleri, yaş, vücut kitle indeksi (VKI), sigara kullanımları, testis hacimleri (Prader orşidometri kullanılarak ölçüm yapıldı), reproduktif hormon sonuçları (Folikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) Total Testosteron (TT)), kayıt altına alındı. Çalışma kriterlerini sağlayan 358 hasta çalışmaya dâhil edildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün en son 2010 yılında beşinci baskısını yayımladığı kılavuz referans alınarak (14); Azospermi grubu (Grup 1), oligoastenoteratozoospermi grubu (Grup 2), normal sperm parametrelerine sahip grup (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Gruplar arasında cinsel perhiz süresi, semen hacmi,

sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, progresif motilite, total motilite, oranları karşılaştırıldı. Tam kan sayımı sonuçları hematoloji analizörü ile elde edildi (Sysmex XN-1000(Sysmex, Kobe, Japonya)). Nötrofil, lenfosit, platelet değerleri ile NLO ve PLO oranları hesaplanarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Tüm istatistiksel testler Statistics Package for Social Sciences version 25 (IBM SPSS®, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler için çok gözlü Ki-Kare testi uygulandı. Numerik veriler için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlılığın ortaya konması gerektiği durumlarda pairwise karşılaştırma yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Grup 1 de ortalama yaş $31,38 \pm 6,4$, Grup 2 de $30,34 \pm 5,8$ ve Grup 3 de $30,66 \pm 5,3$ idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında VKI, sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Testis hacimleri arasında saptanan istatistiksel farkın azospermi grubundan kaynaklandığı saptandı. Reprodüktif hormon sonuçları gruplar arasında istatistiksel anlamlı idi. Bu farkların hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan pairwise ikili karşılaştırma testinde; FSH tüm ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklı iken, LH farkını yaratan grubun azospermi grubu olduğu görüldü. TT ortalama değeri grup 1 de diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü. (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik verilerin, testis hacimlerinin ve hormon sonuçlarının karşılaştırılması

	Azospermi (n=53)	Oligoastenoteratozoospermi (n=109)	Normal (n=196)	p-value
Yaş (mean) (SD)	31,38±6,4	30,34±5,8	30,66±5,3	0,51
VKI (mean) (SD)	27,1±3,5	26,5±4,61	26,6±3,8	0,46
Sigara kullanımı (n) (%)	30 (56,6)	63 (57,8)	101(54,2)	0,84
Testis Hacim (mean) (SD)				
Sağ Testis	12,7±5,2	16,3±2,1	17,4±1,6	0,001
Sol Testis	12,5±5,2	16,5±1,9	17,3±1,7	0,001
Hormon (mean) (SD)				
FSH	13,6±11,7	4,7±3,8	3,4±1,7	0,001
LH	6,2±4,2	3,8±2,2	3,3±1,4	0,001
TT	377,9±197,9	479,5±192,8	464,7±160,6	0,008

VKI: Vücut Kitle İndeksi, **SD:** Standart Deviasyon, **FSH:** Folikül Stimülasyon Hormonu, **LH:** Luteinizasyon Hormonu **TT:** Total Testosteron

Gruplar arasında cinsel perhiz süreleri arasında fark yoktu. Semen hacmi, konsantrasyonu, total sperm sayısı, progresif motilite, total motilite gruplar arasında istatistiksel farklı idi. Bu farkı yaratan gruplar için pairwise ikili karşılaştırma testi yapıldı. Semen

hacminde anlamlılık grup 1 ile grup 3 arasındaki farktan kaynaklanıyordu. Sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, progresif motilite ve total motilite gruplar arası tüm ikili karşılaştırmalarda her ikili karşılaştırmalarda anlamlı idi. (Tablo 2).

Tablo 2: Semen parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Azospermi (n=53)	Oligoastenoteratozoospermi (n=109)	Normal (n=196)	p-value
Cinsel Perhiz süresi (d) (SD)	3,23±0,6	3,23±0,5	3,21±0,5	0,848
Semen Hacmi (mL) (SD)	2,7±1,6	3,2±1,5	3,3±1,3	0,029
Konsantrasyon (10 ⁶ /mL) (SD)	0	18,3±23,9	62,2±27,8	0,001
Total Sperm Sayımı (10 ⁶) (SD)	0	60,5±98,9	208,1±124,2	0,001
Progresif motilite (%) (SD)	0	17,27±10,2	32,8±10,5	0,001
Total motilite (%) (SD)	0	30,2±14,2	53,1±10,4	0,001

SD: Standart Deviasyon

Nötrofil, Lenfosit ve Platelet değerleri ile NLO ve PLO açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Hematolojik parametrelerin gruplararası karşılaştırılması

	Azospermi (n=53)	Oligoastenoteratozoospermi (n=109)	Normal (n=196)	p-value
Nötrofil (10 ³ /mm ³) (mean) (SD)	4,48±1,68	4,62±1,61	4,52±1,30	0,772
Lenfosit (10 ³ /mm ³) (mean) (SD)	2,55±0,81	2,56±0,72	2,58±0,71	1,0
Platelet (10 ³ /mm ³) (mean) (SD)	260,1±56,9	265,8±60,8	262,3±53,3	0,842
NLO (mean) (SD)	110,3±37,1	109,9±35,3	106,2±26,3	0,998
PLO (mean) (SD)	0	30,2±14,2	53,1±10,4	0,001

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı **PLO:** Platelet / Lenfosit Oranı

TARTIŞMA

Genital muayene, testis hacimleri, anormal reproduktif hormon seviyeleri gibi bulgular sperm patolojilerini öngörmeye yardımcı bilgiler verse de bu değerlendirmeler genellikle infertilite araştırılması nedeni ile başvuran hastalarda yapılmaktadır. Bu çalışmada, özellikle infertilite dışı nedenlerle polikliniğe

başvuran bekâr veya çocuksuz çiftlerde, basit ve ucuz bir tetkik olan tam kan sayımı parametrelerini kullanarak bazı sistemik inflamasyona dayalı NLO ve PLO gibi prognostik skorların, sperm parametre bozukluklarını öngörebilme açısından, prediktif bir marker olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık.

İnflamatuar patolojiler, erkek kısırlığının iyi bilinen nedenlerindedir (5). İnflamasyon, yaralanma ve doku hasarına cevap verme işlemidir. Bu işlem lökositleri ve plazma moleküllerini enfeksiyon bölgelerine getirir. Sertoli hücreleri, germ hücrelerine yapısal ve besleyici destek sağlamanın yanı sıra immün hücrelere ve immün efektör moleküllere kan-testis bariyeri yoluyla erişimi de kontrol eder. Kan-testis bariyerinin oluşumu ile mayotik ve haploid germ hücreleri üzerindeki neoantijenler, seminifer epitel ve testis interstisyumunun bazal bölümünden sekestre edilir ve böylece sadece interstisyumda bulunan lökositlere doğrudan erişim sağlanır (15). Peroksidaz pozitif lökositler semende ROT'un ana kaynağıdır (6). İnflamatuar hücreler tarafından üretilen ROT'lar Sertoli hücreleri tarafından oluşturulan kan-testis bariyerini bozarak spermatogenezi negatif etkiler (16). Günümüzde, asemptomatik infertil erkeklerin testiste inflamatuar lezyonlar sadece biyopsi değerlendirmesi ile saptanmaktadır. Klinik bulgu vermeyen, intrinsik veya sebebi bilinmeyen ve önceden var olan testis bozukluklarında, testis içi inflamasyon bulunabilir. (15). İdiyopatik kısırlığa sahip erkeklerin testis dokuları incelendiğinde, % 50'sinden fazlasında lökosit infiltrasyonu olduğu saptanmıştır (17).

Etyolojisinde inflamatuar ajanların da suçlandığı ancak çoğunluğu idiyopatik olan prematür ovarian yetmezlik tanısında NLO ve PLO değerlerini değerlendiren bir çalışmada NLO' nun tanı amaçlı bir marker olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (18). Yüksek PLO neonatal sepsis, malignite başta olmak üzere birçok fizyolojik stres durumunda kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (19,20). Günümüzde non-obstruktif azospermi varlığını tespit edebilmek için klinik parametreler yoktur. Yetersiz antioksidan mekanizmalara sahip hastalarda, ROT sperm membranlarına ve DNA'ya zarar verebilir ve apoptoz yoluyla azospermiye neden olabilir (16). Yücel ve arkadaşlarının (21) 352 non-obstruktif azospermik hastaya mikro-TESE (Testicular Sperm Extraction) yaptıkları çalışmada, NLO ve PLO değerleri, TESE'de sperm bulunamayan hastalarda bulunanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca sistemik inflamasyonun, TESE'de sperm bulunmasını olumsuz yönde etkilediğini ve NLO'nun TESE'de

spermatozoanın varlığını gösteren bağımsız bir faktör olarak kullanılabilmesi vurgulanmıştır. Aykan ve arkadaşları (22) 106 hastalık serisinde, normal ve anormal sperm parametreleri olan hasta gruplarının NLO ve PLO değerlerini karşılaştırmışlar, gruplar arası fark bulamamışlar. Anormal sperm parametrelerinde pro-inflamatuar belirteçlerin prediktif olarak kullanılmasını önermemişlerdir. Bizim çalışmamızda üç grup arasında hematolojik parametreler açısından anlamlı fark yoktu.

Ateş ve arkadaşları (23), varikosele bağlı infertilite patofizyolojisinde inflamasyonun rolünü ortaya çıkarmak için yaptıkları çalışmada; varikoselektomi sonrası sperm parametrelerinde artış olmayan grupta NLO değerinin, artış olan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğunu göstermişler. Sistemik inflamasyonun sperm parametrelerinde varikoselektomi ile iyileşme olasılığını olumsuz yönde etkilediğini vurgulamıştır. Biz çalışmamızda, varikoseleli sperm parametreleri üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle varikoseleli olan hastaları çalışma dışı bıraktık.

İnflamatuar patolojilerin spermatogenez üzerindeki olumsuz etkileri bilinse de bu durumu gösterebilen prediktif markerlar sınırlıdır. İnterloklinler, tümör nekroz faktör-alfa, interferon gama gibi inflamatuar sitokinlerin seminal plazmada çalışılması, inflamasyon ile infertilite ilişkisini anlamada bize daha çok bilgi sağlayabilir ancak bu testlerin yapılmasındaki teknik zorluklar ve maliyet rutin uygulamada kullanımlarını sınırlamaktadır (24-26).

Çalışmamızda NLO ve PLO sonuçlarının sperm parametreleriyle olan ilişkisini değerlendirdik. Çeşitli hastalıklarda tanı ve prognostik bir marker olarak kullanılabilirliği gösterilmiş olan ve rutin uygulamada kolayca belirlenebilen proinflamatuar belirteçlerin, sperm parametreleri ile ilişkili olmadığını gösterdik. Sonuç olarak azospermi ve oligoastenoteratozoospermi olasılığını öngörebilmek için NLO ve PLO değerlerini prediktif bir marker olarak kullanılmasını önermiyoruz. Ancak etyolojide önemli bir yer kaplayan inflamatuar sebeplerin değerlendirilmesi ve aydınlatılması açısından farklı belirteçlerle ve daha yüksek hasta sayılarıyla prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

1. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. Guidelines on Male Infertility (EAU). 2018.
2. Azenabor A, Ekun AO, Akinloye O. Impact of Inflammation on Male Reproductive Tract. *J Reprod Infertil*. 2015;16(3):123-9.
3. Hamada A, Esteves SC, Nizza M, Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management. *Int Braz J Urol* 2012;38:576-94.
4. İlhan G, Atmaca FFV, Altan E, Zebitay AG, Sozen H, Akyol H et al. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet- Lymphocyte Ratio, Red Blood Cell Distribution Widht-Platelet Ratio for Diagnosis of Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2016;10(4):211-6.
5. Weidner, W, Pilatz, A, Diemer, T, Schuppe, H. C, Rusz, A, Wagenlehner, F. Male urogenital infections: Impact of infection and inflammation on ejaculate parameters. *World Journal of Urology* 2013;31:717-23.
6. Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am*. 2002;29(4):817-27.
7. Güneş M, Umul M, Altok M, Akyuz M, İšoğlu CS, Uruc F, et al. Predictive role of hematologic parameters in testicular torsion. *Korean J Urol* 2015;56:324-9.
8. Kaya H, Ertas F, Islamoglu Y, Kaya Z, Atılgan ZA, Cil H, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012;20(1):50-4.
9. İmtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 26;5(1):2.
10. Guthrie, GJ, Charles, KA, Roxburgh, CS, Horgan, PG, McMillan, DC, Clarke, SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2013;88(1):218-30.
11. Muratoglu M, Kayipmaz AE, Kavalci C, Kirnap M, Moray G, Haberal M. Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Potential Indicator of Infection-Associated Emergency Visits of Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2019 Apr 9. doi: 10.6002/ect.2018.0249. [Epub ahead of print]
12. Sambel M, Kilic M, Demirbas M, Onen E, Oner S, Erdogan A, et al. Relationship between erectile dysfunction and the neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios. *Int J Impot Res*. 2018;30(1):27-35.
13. Orak M, Karakoc Y, Ustundag M, Yildirim Y, Celen MK, Guloglu C. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patents with sepsis who applied to the emergency department. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(5):667-71.
14. World Health organization: Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Geneva: WHO Press, 2010.
15. Fijak M, Pilatz A, Hedger MP, Nicolas N, Bhushan S, Michel V, et al. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):416-41.
16. Hedger MP. Testicular leukocytes: what are they doing? *Rev Reprod*. 1997;2(1):38-47.
17. Bachir BG, Jarvi K. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1):67-81.
18. İlhan G, Atmaca FFV, Altan E, Zebitay AG, Sozen H, Akyol H, et al. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet- Lymphocyte Ratio, Red Blood Cell Distribution Widht-Platelet Ratio for Diagnosis of Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2016;10(4):211-6.
19. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*.2018;40(4):229-32.
20. Wu S, Wan Q, Xu R, Zhu X, He H, Zhao X. Systematic review and meta-analysis of the prognostic value of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio in patients with urothelial carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(53):91694-702.
21. Yucel C, Keskin MZ, Cakmak O, Ergani B, Kose C, Celik O, et al. Predictive value of pre-operative inflammation-based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-eosinophil ratio) in testicular sperm extraction: a pilot study. *Andrology*. 2017;5(6):1100-4.
22. Aykan S, Canat L, Gönültaş S, Atalay HA, Altunrende F. Are There Relationships between Seminal Parameters and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio or the Platelet-to-Lymphocyte Ratio? *World J Mens Health*. 2017;35(1):51-6.
23. Ates E, Ucar M, Keskin MZ, Gokce A. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic predictor after microsurgical subinguinal varicocelelectomy. *Andrologia*. 2019;51(2):e13188. doi: 10.1111/and.13188.
24. Zhang H, Yin Y, Wang G, Liu Z, Liu L, Sun F. Interleukin-6 disrupts blood-testis barrier through inhibiting protein degradation or activating phosphorylated ERK in Sertoli cells. *Sci Rep*. 2014;4:4260. doi: 10.1038/srep04260.
25. Lampiao F, du Plessis SS. TNF-alpha and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(5):628-31.
26. Zalata A, Atwa A, El-Naser Badawy A, Aziz A, El-Baz R, Elhanbly S, et al. Tumor necrosis factor-α gene polymorphism relationship to seminal variables in infertile men. *Urology* 2013;81:962-6.