

Varikoselli hastalarda sistemik immün enflamasyon endeksi ve hematolojik enflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi: Kontrollü bir çalışma

Evaluation of systemic immune inflammation index and hematological inflammatory parameters in patients with varicocele: a controlled study

Şaban Oğuz Demirdöğen¹, Ahmet Emre Cinislioğlu², Tugay Aksakallı², Mehmet Sefa Altay³, Adem Utlu², İbrahim Karabulut², İsa Özbey¹

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışma, varikosel ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi, varikoselli hastalarda hematolojik enflamatuvar parametreleri ve sistemik immün enflamasyon (Sİİ) endeksinin kullanarak değerlendirmeyi ve varikosel etiopatogenezine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışma, Mayıs 2018 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Erzurum Şehir Hastanesi Üroloji polikliniklerinde varikosel tanısı konan 59 hasta ve 56 sağlıklı gönüllüyü içermektedir. Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve tam kan analizi verileri kaydedildi. Tam kan analizinden elde edilen parametreler ve sistemik immün enflamasyon endeksi gruplar arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: İki grup arasında vücut kitle endeksi ve ortalama yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0,915$ ve $p=0,25$). Lenfosit sayısı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,001$). Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Monosit/Lenfosit oranı (MLO), Platelet/Lenfosit oranı (PLO) ve Sİİ endeksi, her iki grup için karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,033$, $p<0,001$ ve $p=0,005$). Varikoselli hastalarda semen parametreleri ile Sİİ endeksi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO ve Sİİ endeksinin, normospermik varikoselli hastalara kıyasla anormal semen parametresine sahip hastalarda anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,003$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Sİİ, enflamatuvar parametreler arasında varikoselli hastalarda bozulmuş semen kalitesini öngörmeye en iyi prediktif güce sahipti.

SONUÇ: Sİİ endeksi ve hematolojik enflamatuvar parametrelerle ilgili sonuçlarımız, enflamasyonun varikosel patogenezinde rol oynayan faktörlerden biri olduğuna işaret edebilir. Çalışmamız, varikoselli hastalarda hematolojik enflamatuvar parametreler ve özellikle Sİİ endeksi ile semen parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren önemli sonuçlara sahiptir. Varikosel tanısı, takibi ve tedavisinde Sİİ endeksi ve hematolojik enflamatuvar parametrelerin kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak için daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: varikosel, enflamasyon, sistemik immün enflamasyon endeksi

ABSTRACT

OBJECTIVES: This study aims to evaluate the relationship between varicocele and inflammation using hematological inflammatory parameters in patients with varicocele and systemic immune inflammation (SII) index, and to contribute to the etiopathogenesis of varicocele.

MATERIAL and METHODS: The study included 56 healthy volunteers, and 59 patients who were diagnosed to have varicocele in the urology clinics of Erzurum City Hospital between May 2018 and December 2021. Patient files were retrospectively investigated and the data of whole blood analysis were recorded. Parameters obtained from whole blood analysis and systemic immune inflammation index were compared between groups.

RESULTS: A total of 59 adult male who have diagnosed as varicocele were included in the patient group and 56 healthy adult volunteers were included in the control group. When the two groups were compared in terms of body mass index and mean age, there was no statistically significant difference. ($p=0,915$ and $p=0,25$, respectively). Lymphocyte count was significantly reduced in the patient group ($p<0,001$). Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR), Monocyte/Lymphocyte ratio (MLR), Platelet/Lymphocyte ratio (PLR) and SII index were found to be significantly higher in the patient group when compared for both groups ($p<0,001$, $p=0,033$, $p<0,001$ and $p=0,005$, respectively). There was no relation between the grade of varicocele and hematological inflammatory parameters or systemic inflammation index in the patient group. When we examined the relationship between semen parameters and SII index in patients with varicocele, we found that lymphocyte count, neutrophil count, NLR and SII index were significantly higher in patients with abnormal semen parameters compared to patients with normospermic varicocele (respectively; $p=0,004$, $p=0,003$, $p<0,001$ and $p<0,001$) SII has the best predictive power in predicting Impaired Semen Quality in varicocele patients among inflammatory parameters.

CONCLUSION: SII index and hematological inflammatory parameters can show that inflammation is one of the factors playing a role in varicocele pathogenesis. Our study has important results showing the relationship between hematological inflammatory parameters and especially SII index and semen parameters in patients with varicocele. Prospective, randomized studies with larger numbers of patients and control groups should be conducted in order to investigate whether SII index and hematological inflammatory parameters can be used in the diagnosis, follow-up and treatment of varicocele.

Keywords: varicocele, inflammation, systemic immune inflammation index

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Şehir Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

³Erzurum Özel Buhara Hastanesi, Üroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Şaban Oğuz Demirdöğen

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Tel: +90 506 881 22 65

E-mail: oguzdemirdogen@hotmail.com

Geliş/ Received: 27.07.2023

Kabul/ Accepted: 29.08.2023

GİRİŞ

Varikosel, spermatik kord ve skrotumda bulunan pampini-form pleksusta anormal şekilde genişlemiş ve/veya tortüoze damarların tespit edilmesi olarak tanımlanır.^[1] Varikosel, erkek infertilitesi, etkilenen testisin yetersiz büyümesi ve gelişimi, ağrı ve hipogonadizm gibi durumlarla ilişkili yaygın bir konjenital anomalidir. Bu durum, erkek infertilitesi olan hastaların %35–40'ında ve genel erkek nüfusun yaklaşık %15'inde bulunur.^[2] Varikoselin olumsuz etkilerine rağmen, temel patofizyolojik mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Varikoselin patogenezinde testiküler hipertermi, testiküler hipoksi, oksidatif stres, DNA hasarı, apoptoz, testiküler kadmiyum birikimi, genetik faktörler, hormonal bozukluklar, otoimmünite ve enflamasyon gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır.^[3]

Giderek artan deneysel ve epidemiyolojik bulgular, enflamatuvar mekanizmaların varikoselin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir.^[4] Nazari ve ark., enflamasyonun varikosel patogenezindeki etkisini incelemiş ve fertil erkeklerle karşılaştırıldığında subfertil varikoselli hastalarda bazı enflamatuvar biyokimyasal değerlerin ve epitel nötrofil aktivasyon peptidi-78 ve Interlökin-1 β gibi proenflamatuvar sitokinlerin belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir.^[5] Sitokinler, doğal ve hücrel bağışıklıkta önemli roller oynar. Ancak, periferik sitokin seviyelerinin ölçümü, immünoanaliz gibi karmaşık süreçleri içerdiğinden maliyetli bir prosedürdür. Bu nedenle, son zamanlardaki çalışmalar biyobelirteçler üzerine odaklanmış ve kan serumundan elde edilen parametrelere, örneğin tam kan sayımına dayanan değerlere odaklanmıştır.^[6] Tam kan sayımı, önemli veriler sağlayan kolay ve ucuz bir testtir. Lenfosit alt gruplarındaki değişiklikler, immün sistemin enflamatuvar duruma karşı verdiği cevabı yansıtmakta ve lökosit enflamasyonunun kritik rolünü göstermektedir.^[7] Tam kan sayımındaki lökosit alt gruplarını kullanarak hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) gibi oranların, kronik tıbbi durumu olan hastalarda enflamasyonu gösteren önemli belirteçler olduğu gösterilmiştir.^[8]

Son zamanlarda, 'sistemik immün enflamasyon (Sİİ) endeksi' yeni ve bütünleşik bir enflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. Sistemik immün enflamasyon endeksi, lokal immün yanıtı ve sistemik enflamasyonu başarılı bir şekilde yansıtan bir belirteç olarak kabul edilmektedir.^[9] İlk olarak, Sİİ endeksi, solid tümörlü veya koroner kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmıştır; ancak şu anda enflamatuvar durumu doğru bir şekilde yansıtan bir belirteç olarak kullanılmaktadır.^[10]

Literatürde, tam kan analizinden elde edilen enflamatuvar belirteçler ve lökosit alt gruplarının hesaplanan oranlarının varikosel ve varikosel tedavisi üzerindeki etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.^[11,12] Ayrıca literatür bilgimize göre, varikoselli hastalarda enflamatuvar durumun iyi ve doğru bir belirteci olarak kabul edilen Sİİ endeksi ile varikosel arasındaki ilişkiye dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmamız, hematolojik enflamatuvar parametreler ve Sİİ endeksini kullanarak varikosel ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve varikoselin etiyopatogenezine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, 20.12.2021 tarihli ve 2021/22–281 numaralı yerel etik kurul onayının ardından başlatılmıştır. Çalışmaya, Erzurum Şehir Hastanesi Üroloji polikliniklerinde, Mayıs 2018 ve Aralık 2021 tarihleri arasında varikosel tanısı konmuş, varikosektomi operasyonu planlanan ve ameliyat hazırlığı sırasında istenen tam kan sayımı ve semen analiz sonuçları hastane otomasyon sistemine kaydedilen 59 hasta dâhil edildi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve tam kan sayımı ve semen analizinden elde edilen veriler kaydedildi. Kontrol grubu, benzer ortalama yaşa sahip ve ürogenital sistemle ilgili herhangi bir aktif şikâyeti olmayan, muayene ve analizlerde tıbbi patoloji saptanmayan, üroloji polikliniklerine skrotal ağrı veya yan ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar nedeniyle başvuran ve hastanenin otomasyon sisteminde tam kan analizi bulunan 56 hastadan oluşturuldu. Hasta ve kontrol gruplarında, sigara veya alkol tüketimi öyküsü olanlar, ateşli veya ateşsiz aktif veya kronik enfeksiyon hastalığı olanlar, malignite tanısı konulanlar, çalışma öncesinde son üç ay içinde medikal veya cerrahi öyküsü olanlar veya endokrin sistem bozukluğu olanlar, sistemik venöz hastalığı olanlar, tam kan sayımını etkileyebilecek hematolojik hastalık öyküsü olanlar, steroid ilaç kullanımı, radyoterapi/kemoterapi öyküsü olanlar ve tam kan sayımı hastane dosyalarında bulunmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kliniğimizde varikosel tanısı, EAU 2023 kılavuzunda önerildiği gibi fizik muayene ile konmaktadır. Fizik muayenenin yeterli olmadığında skrotal renkli Doppler ultrasonografi istenmektedir. Tanıdan sonra varikosel, Dubin ve Amelar tarafından önerilen şekilde evrelendirilmektedir:

Derece I: Variköz damarların sadece Valsalva manevrası sırasında tespit edilmesi.

Derece II: Variköz damarlar dinlenme sırasında palpe edilebilir, ancak görülemez.

Derece III: Variköz damarlar muayene sırasında bile görülebilir.^[13]

Semen analizleri, 6. Baskı Dünya Sağlık Örgütü'nün semen analizi ile ilgili kriterlerine göre yapılmıştır.^[14] Dünya Sağlık Örgütü Laboratuvar Kılavuzu'na göre sperm sayısı, konsantrasyonu, hareketliliği ve morfolojisinden herhangi birinde azalma olan hastalar semen analizi bozuk ve anormal olarak kabul edildi.

Hastanemizde tam kan sayımı, K-EDTA (Potasyum metilen diamin tetraasetik asit) antikoagülanlı kan kullanılarak ve otomatikleştirilmiş kan analiz cihazı (Sysmex XN-1000 hematoloji analiz cihazı) ile yapılmıştır. Her iki gruptan alınan örnekler, kontrol edilen nem ve sıcaklık koşulları altında tek bir laboratuvarında analiz edilmiştir.

Beyaz kan hücresi (WBC) ($\times 10^9/L$), kırmızı kan hücresi (RBC) ($\times 10^{12}/L$), trombosit (Plt) ($\times 10^9/L$), nötrofil ($\times 10^9/L$), lenfosit ($\times 10^9/L$), eozinofil ($\times 10^9/L$), bazofil ($\times 10^9/L$) ve monosit sayısı ($\times 10^9/L$), hemogloblin (Hb) düzeyi (g/dL), hematokrit (Hct) (%), ortalama korpusküller hacim (MCV) (fL), ortalama korpusküller hemogloblin (MCH) (pg), ortalama trombosit hacmi (MPV) (fL), ortalama korpusküller hemogloblin konsantrasyonu (MCHC) (g/L), ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) (%), trombosit dağılım genişliği (PDW) (fL), Sİİ, Nötrofil/Lenfosit oranı, Monosit/Lenfosit oranı (MLO), Eozinofil/Lenfosit oranı, Bazofil/Lenfosit oranı ve Trombosit/Lenfosit oranı hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı.

Sİİ endeksi; 'Sİİ=trombosit sayısı \times nötrofil sayısı/lenfosit sayısı ($P \times N$)/L' formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) v.21 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilirken, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk testi kullanılarak test edildi. Normal dağılıma sahip iki bağımsız grup için Student t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grup için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Daha fazla sayıda grup arasındaki karşılaştırmalar için normal dağılıma sahip gruplar için varyans analizi (ANOVA) ve normal dağılıma sahip olmayan gruplar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Semen parametrelerinin NLO ve Sİİ endeksi ile ilişkisini değerlendirmek için Spearman korelasyon

katsayısı kullanıldı. Bozulmuş semen kalitesi üzerinde Sİİ endeksinin öngörücü gücünü değerlendirmek için ROC analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma, 59 hasta ve 56 sağlıklı kişiyi içermektedir. Hasta grubunda ortalama yaş $26,4 \pm 5,99$ (yıl) ve ortalama vücut kitle endeksi (VKİ) $23,0 \pm 2,68$ (kg/m^2) idi. Kontrol grubunda ise ortalama yaş $26,5 \pm 5,55$ (yıl) ve ortalama VKİ $23,0 \pm 2,68$ (kg/m^2) idi. Hasta ve kontrol grupları, yaş ve VKİ açısından benzerdi (sırasıyla $p=0,915$ ve $p=0,25$). Hasta grubunda lenfosit sayısı anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$). NLO, MLO, PLO ve Sİİ endeksi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,033$, $p < 0,001$ ve $p=0,005$). Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcıların tam kan sayımından elde edilen parametrelerinin karşılaştırması Tablo 1'de sunulmuştur. Hasta grubunda varikoselin derecesi, hematolojik enflamatuvar parametreler ve sistemik enflamasyon endeksi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Varikosel derecesine göre tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 2'de sunulmuştur. Varikoselli hastalarda semen parametreleri ile Sİİ endeksi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, normospermik varikoselli hastalara kıyasla anormal semen parametrelerine sahip hastalarda lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO ve Sİİ endeksinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik (sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,003$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Normospermik varikoselli hastalar ve anormal spermiyograma sahip hastaların hematolojik enflamatuvar parametreler ve Sİİ endeksinin karşılaştırması Tablo 3'te sunulmuştur. Varikoselli hastalarda hematolojik enflamatuvar parametreler ve semen parametreleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, NLO ve Sİİ endeksi ile motilite arasında anlamlı negatif bir ilişki tespit ettik. NLO, Sİİ ve sperm parametreleri arasındaki ilişkiye dair veriler Tablo 4'te sunulmuştur. Ayrıca, varikoselli hastalarda Sİİ endeksinin anormal semen parametrelerini öngörme gücünü ROC (receiver operating characteristic) eğrisi analizi ile test ettik (Şekil 1); AUC (area under the curve) değerini 0,968; kestirim değerini 468 olarak hesapladık; ROC eğrisi analizi, Sİİ'nin, enflamatuvar parametreler arasında varikoselli hastalarda bozulmuş semen kalitesini öngörmeye en iyi prediktif güce sahip olduğunu gösterdi.

TARTIŞMA

Testis, germ hücreleri için benzersiz bir ortam sağlar ve onları immün cevabın olumsuz etkilerinden korur. Testisin

Tablo 1. Grupların karşılaştırılması

| Değişkenler | Normal (Ortalama ± SS) | Varikozel (Ortalama ± SS) | P değeri |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------|
| Hasta Sayısı | 56 | 59 | |
| Yaş (yıl) | 26,4±5,99 | 26,5±5,55 | 0,915* |
| VKİ (kg/m ²) | 23,0±2,68 | 22,5±2,55 | 0,250* |
| WBC (×10 ⁹ /L) | 7,76±2,28 | 7,53±1,68 | 0,551* |
| Lenfosit (×10 ⁹ /L) | 2,79±0,76 | 2,11±0,77 | <0,001* |
| Nötrofil (×10 ⁹ /L) | 4,15±1,88 | 4,49±1,54 | 0,295* |
| Monosit (×10 ⁹ /L) | 0,65±0,22 | 0,56±0,15 | 0,101** |
| Eozinofil (×10 ⁹ /L) | 0,25±0,60 | 0,21±0,15 | 0,625* |
| Bazofil (×10 ⁹ /L) | 0,055±0,022 | 0,048±0,018 | 0,105** |
| RBC (×10 ¹² /L) | 5,39±0,31 | 5,54±0,47 | 0,052** |
| HGB (g/dl) | 15,7±0,89 | 15,8±0,95 | 0,490* |
| HTC (%) | 46,8±2,60 | 46,6±2,85 | 0,642* |
| MCH (pg) | 29,2±1,29 | 28,7±1,82 | 0,087* |
| MCV (fl) | 86,0±3,35 | 85,0±4,49 | 0,218* |
| MCHC (g/L) | 33,7±1,06 | 33,9±1,22 | 0,270* |
| RDW-CV (%) | 12,8±0,63 | 12,8±0,73 | 0,866* |
| MPV (fl) | 10,2±0,76 | 10,2±1,19 | 0,404** |
| PLT (×10 ⁹ /L) | 263±51,7 | 260±58,1 | 0,705* |
| PDW-CV (%) | 12,0±1,57 | 12,0±2,64 | 0,133** |
| NLR | 1,59±1,02 | 2,31±0,96 | <0,001* |
| MLR | 0,25±0,11 | 0,30±0,13 | 0,033* |
| PLR | 100±31,3 | 138±56,5 | <0,001** |
| ELR | 0,09±0,22 | 0,11±0,07 | 0,594* |
| BLR | 0,021±0,010 | 0,025±0,013 | 0,075** |
| SII | 432±320 | 585±248 | 0,005* |

* Independent sample t testi., ** Mann-Whitney U testi. SS: standart sapma; VKİ: vücut kitle endeksi; WBC: Beyaz kan hücresi; RBC: kırmızı kan hücresi; MCH: ortalama korpusküler hemoglobin; MCV: ortalama korpusküler hacim; MCHC: ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu; RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği; MPV: ortalama platelet hacmi; PDW: trombosit dağılım genişliği; NLR: nötrofil-lenfosit oranı; MLR: monosit-lenfosit oranı; PLR: platelet-lenfosit oranı; ELR: eozinofil-lenfosit oranı; BLR: bazofil-lenfosit oranı; SII: sistemik immün enflamasyon endeksi.

Tablo 2. Hasta grubunda hematolojik parametrelerin varikozel derecesi açısından karşılaştırılması

| | Gruplar | | | P değeri |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------|
| | Grade 1 (Ortalama ± SS) | Grade 2 (Ortalama ± SS) | Grade 3 (Ortalama ± SS) | |
| Hasta sayısı | 9 | 9 | 41 | |
| Yaş (yıl) | 23,0±2,73 | 28,2±4,46 | 26,9±5,96 | 0,095* |
| VKİ (kg/m ²) | 22,4±1,95 | 22,6±2,98 | 22,4±2,63 | 0,979* |
| WBC (×10 ⁹ /L) | 7,27±2,08 | 7,96±1,86 | 7,50±1,57 | 0,675* |
| Lenfosit (×10 ⁹ /L) | 1,82±0,75 | 1,88±0,64 | 2,22±0,79 | 0,244* |
| Nötrofil (×10 ⁹ /L) | 4,76±1,72 | 4,82±2,25 | 4,33±1,33 | 0,615* |
| Monosit (×10 ⁹ /L) | 0,58±0,14 | 0,59±0,17 | 0,55±0,15 | 0,782* |
| Eozinofil (×10 ⁹ /L) | 0,17±0,14 | 0,25±0,21 | 0,22±0,13 | 0,508* |
| Bazofil (×10 ⁹ /L) | 0,046±0,022 | 0,040±0,015 | 0,051±0,018 | 0,253* |
| RBC (×10 ¹² /L) | 5,35±0,54 | 5,51±0,39 | 5,59±0,47 | 0,382* |
| HGB (g/dl) | 15,7±1,13 | 16,1±0,95 | 15,8±0,93 | 0,710* |
| HTC (%) | 45,2±2,61 | 46,2±2,63 | 46,9±2,91 | 0,266* |
| MCH (pg) | 29,6±2,71 | 29,3±0,87 | 28,4±1,68 | 0,098** |
| MCV (fl) | 86,8±4,82 | 86,0±4,20 | 84,5±4,46 | 0,298* |
| MCHC (g/L) | 33,9±1,57 | 34,7±1,17 | 33,7±1,10 | 0,076* |
| RDW-CV (%) | 13,0±0,80 | 12,6±0,38 | 12,8±0,77 | 0,553* |
| MPV (fl) | 10,4±1,23 | 10,1±1,36 | 10,2±1,16 | 0,772* |
| PLT (×10 ⁹ /L) | 255±63,6 | 257±72,9 | 261±54,9 | 0,949* |
| PDW-CV (%) | 12,4±2,32 | 12,0±3,34 | 11,9±2,59 | 0,837* |
| NLR | 2,80±0,90 | 2,67±1,29 | 2,13±0,86 | 0,078* |
| MLR | 0,36±0,15 | 0,35±0,16 | 0,27±0,11 | 0,092* |
| PLR | 153±47,4 | 159±86,2 | 130±49,7 | 0,252* |
| ELR | 0,10±0,77 | 0,13±0,09 | 0,10±0,07 | 0,254* |
| BLR | 0,028±0,018 | 0,022±0,008 | 0,025±0,013 | 0,171* |
| SII | 710±337 | 670±318 | 539±196 | 0,099** |

SS: standart sapma; VKİ: vücut kitle endeksi; WBC: Beyaz kan hücresi; RBC: kırmızı kan hücresi; MCH: ortalama korpusküler hemoglobin; MCV: ortalama korpusküler hacim; MCHC: ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu; RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği; MPV: ortalama platelet hacmi; PDW: trombosit dağılım genişliği; NLR: nötrofil-lenfosit oranı; MLR: monosit-lenfosit oranı; PLR: platelet-lenfosit oranı; ELR: eozinofil-lenfosit oranı; BLR: bazofil-lenfosit oranı; SII: sistemik immün enflamasyon endeksi.

Tablo 3. Varikosel grubunda spermogram anormalliği açısından grupların karşılaştırılması

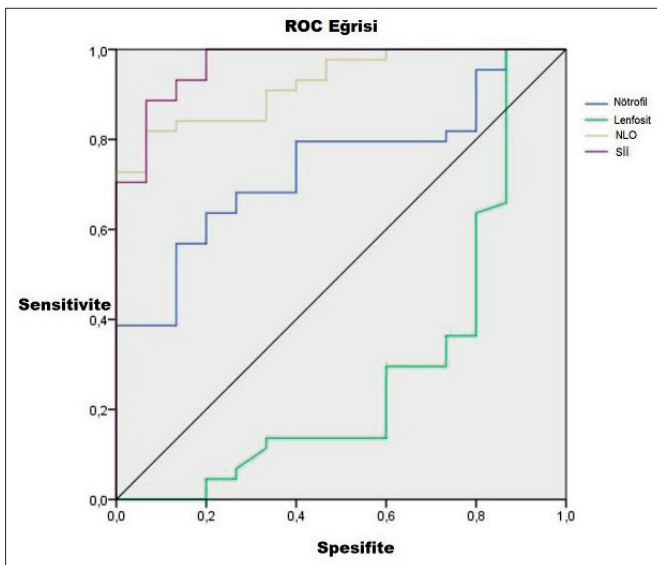
| Değişkenler | Normal | Anormal | P değeri |
|---|-------------|-------------|----------|
| Hasta sayısı | 15 | 44 | |
| Ortalama yaş ± SS, yıl | 28,1±5,28 | 25,9±5,59 | 0,197* |
| Ortalama VKİ ± SS, kg/m ² | 22,5±2,36 | 22,5±2,64 | 0,997* |
| Ortalama WBC sayısı ± SS, µ/L | 7,59±1,31 | 7,52±1,80 | 0,886* |
| Ortalama lenfosit sayısı ± SS, µ/L | 2,60±0,97 | 1,94±0,62 | 0,004* |
| Ortalama nötrofil sayısı ± SS, µ/L | 3,51±1,19 | 4,82±1,51 | 0,003* |
| Ortalama monosit sayısı ± SS, µ/L | 0,62±0,20 | 0,56±0,20 | 0,278* |
| Ortalama eozinofil sayısı ± SS, µ/L | 0,71±1,07 | 0,19±0,10 | 0,070** |
| Ortalama bazofil sayısı ± SS, µ/L | 0,056±0,020 | 0,049±0,017 | 0,174* |
| Ortalama RBC sayısı ± SS, 10 ⁶ µ/L | 5,55±0,26 | 5,54±0,53 | 0,828** |
| Ortalama HGB sayısı ± SS, g/dl | 16,0±0,54 | 15,8±1,06 | 0,246** |
| Ortalama HTC sayısı ± SS, % | 47,1±1,12 | 46,4±3,22 | 0,200** |
| Ortalama MCH sayısı ± SS, pg | 28,8±1,21 | 28,7±2,00 | 0,788* |
| Ortalama MCV sayısı ± SS, fl | 85,3±2,33 | 83,9±4,89 | 0,091** |
| Ortalama MCHC sayısı ± SS, g/dl | 28,8±1,21 | 28,7±2,00 | 0,902* |
| Ortalama RDW-CV sayısı ± SS, % | 12,8±0,43 | 12,8±0,81 | 0,925* |
| Ortalama MPV sayısı ± SS, fl | 10,5±1,69 | 10,1±0,96 | 0,546** |
| Ortalama PLT sayısı ± SS, 10 ³ µ/L | 253±68,5 | 262±54,7 | 0,595* |
| Ortalama PDW-CV sayısı ± SS, % | 12,7±4,25 | 11,7±1,80 | 0,701** |
| Ortalama NLR ± SS | 1,37±0,34 | 2,63 ±0,90 | <0,001** |
| Ortalama MLR ± SS | 0,32±0,15 | 0,28±0,11 | 0,373* |
| Ortalama PLR ± SS | 139±92,4 | 137±39,0 | 0,207** |
| Ortalama ELR ± SS | 0,54±1,11 | 0,10±0,06 | 0,571** |
| Ortalama BLR ± SS | 0,025±0,014 | 0,028±0,014 | 0,547* |
| Ortalama MER ± SS | 3,16±2,51 | 4,19±6,02 | 0,523* |
| Ortalama SII ± SS | 334±84,4 | 671±226 | <0,001** |
| Konsantrasyon ± SS, 10 ⁶ /ml | 28,2±11,9 | 19,8±12,5 | 0,028* |
| Motilite, % | 46,2±9,74 | 21,3±10,5 | <0,001* |
| Morfoloji, % | 5,33±0,72 | 3,52±1,84 | 0,025** |
| Hacim, ml | 2,80±0,86 | 2,27±0,72 | 0,024* |

Semen parametrelerinden en az birinde anormal değer olan hastalar anormal grup olarak, tüm değerleri normal olan hastalar normal grup olarak belirlendi.

* Independent sample t testi.

** Mann-Whitney U testi.

SS: standart sapma; VKİ: vücut kitle endeksi; WBC: Beyaz kan hücresi; RBC: kırmızı kan hücresi; MCH: ortalama korpusküler hemoglobin; MCV: ortalama korpusküler hacim; MCHC: ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu; RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği; MPV: ortalama platelet hacmi; PDW: trombosit dağılım genişliği; NLR: nötrofil-lenfosit oranı; MLR: monosit-lenfosit oranı; PLR: platelet-lenfosit oranı; ELR: eozinofil-lenfosit oranı; BLR: bazofil-lenfosit oranı; SII: sistemik immün enflamasyon endeksi.



Şekil 1. Varikoselli hastalarda Sii endeksi ve hematolojik enflamatuvar parametrelerin anormal semen parametrelerini öngörmedeki ROC eğrisi analizi

Tablo 4. Spearman korelasyon analizi

| Sperman rho* | NLO | SII |
|-----------------|--------|--------|
| Hacim | -0,172 | -0,154 |
| Sig. (2-tailed) | 0,192 | 0,243 |
| Konsantrasyon | -0,073 | -0,188 |
| Sig. (2-tailed) | 0,583 | 0,153 |
| Motilite | -0,792 | -0,860 |
| Sig. (2-tailed) | <0,001 | <0,001 |
| Morfoloji | 0,094 | 0,161 |
| Sig. (2-tailed) | 0,480 | 0,224 |

Spearman korelasyon katsayısı, hematolojik parametreler ile spermogram parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için kullanılmıştır.

bu özelliği, testiküler fonksiyonlar için oldukça önemlidir.^[15] Testiküler immünite, lokal ve sistemik immünitenin kombinasyonu ile sağlanmaktadır.^[16] Testiküler immün yanıtın, antisperm antikörleri (ASA) üretimi, kan-testis bariyerinin bozulması, enflamatuvar faktörlerin üretilmesi ve sistemik bağışıklığın aktivasyonu gibi çeşitli potansiyel mekanizmalar aracılığıyla varikoselin patogenezinde etkili olduğu bildirilmiştir. Kan-testis bariyeri, zararlı maddelerin seminifer tübüllere geçişini engeller ve böylece olası immün reaksiyonların gerçekleşmesini önler.^[17] Deneysel olarak oluşturulan varikoselli sıçanlarda, pro-enflamatuvar sitokinlerin mRNA seviyelerinin yükseldiği ve böylece normal testislerdeki veya diğer immünolojik bariyerlerdeki geçirgenliğin değişebileceği gösterilmiştir.^[18] Ayrıca, varikoselli hastalarının sertoli hücrelerinde e-kadherin ve alfa-katenin protein ekspresyonlarındaki azalma, kan-testis bariyerinin tehlikede olduğunun bir kanıtı olarak bildirilmiştir.^[19] Testislerdeki varikoselin immün regülasyonu bozmasının yanında, varikoselin patofizyolojisinde enflamasyonu araştıran çalışmalar, varikozel ile spermatogenez olumsuz etkileyen artmış enflamatuvar belirteçler arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir.^[3] Bizde bu çalışmada, varikoselin patogenezindeki immün ve enflamatuvar etkilerini göz önünde bulundurarak, kolay ve ucuz bir yöntem olan tam kan sayımı ve lökosit alt gruplarından elde edilen oranlar ve Sİİ endeksi kullanarak varikozel ile enflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Nötrofiller, immün sistemin ilk cevap veren hücreleridir ve pro-enflamatuvar moleküllerin sentezi yoluyla fagositoz ve apoptotik aktivite gösterirler.^[20] Lenfositler, hümmoral ve hümmesal bağışıklıkta koruyucu düzenleyici etkisi olan spesifik enflamatuvar araçlardır.^[10] Endotelyum geçirgenliğini düzenleyen ve nötrofil ve makrofaj göçünü düzenleyen trombositler, başka bir ilk adım enflamatuvar belirteçtir.^[21] Trombosit düzeylerindeki artışın, pro-enflamatuvar moleküller ve akut faz reaktanlarıyla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[22] Lenfosit sayısındaki azalma, hümmesal immünite hasarını öngörürken, artan nötrofil ve trombosit sayıları, sistemik enflamasyona bir yanıt olarak kabul edilmiştir.^[23] Enflamatuvar süreçlere dâhil olan nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısının ve bu üç parametreden elde edilen NLO ve PLO gibi oranların yaygın bir şekilde kullanıldığı görülmektedir. Bu üç önemli immün enflamatuvar parametrenin ölçümleriyle elde edilen yeni bir endeks olan Sİİ, hastanın enflamasyon ve bağışıklık durumunu daha iyi yansıttığı gösterilmiştir.^[24] Sİİ endeksi, birçok kanser türü ve kardiyovasküler hastalıklarda bir prognostik gösterge olarak kullanılmıştır.^[25] Sİİ endeksi, enflamatuvar bir belirteç olarak, NLO ve PLO ile karşılaştırıldığında daha prediktif bulunmuştur.^[26] Trombositoz, nötrofil ve lenfopeni, yüksek

Sİİ seviyelerine sahip hastalarda sıkça gözlenmektedir.^[27] Çalışmamızda, lökosit alt gruplarından elde edilen NLO, MLO ve PLO, iki grup arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca, varikoselli hastalarda Sİİ ilk kez çalışmamızda değerlendirildi ve hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Sİİ endeksini yükselten parametreler, hasta grubunda düşük lenfosit sayısı ve yüksek nötrofil sayısı idi. Her iki grup için değerlendirilen lenfosit sayısı hasta grubunda daha düşük bulunurken, nötrofil sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Çalışmamız, enflamatuvar değişikliklerin varikoselin bir sonucu olduğunu gösteren neden-sonuç ilişkisini tam olarak ortaya koymasa da, sonuçlarımız literatürdeki diğer çalışmaların varikoselin patogenezinde enflamasyonun rolüne işaret eden bulguları desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızda, hasta grubunda varikoselin dereceleri ile hematolojik enflamatuvar parametreler ve Sİİ endeksi arasında anlamlı bir fark saptamadık. Literatür incelendiğinde varikoselin derecesine göre tam kan sayımı ve Sİİ endeksini karşılaştıran herhangi bir çalışma bulamadık. Bununla birlikte, varikoseli değerlendirmeyi amaçlayan sınırlı sayıda çalışmada, tam kan sayımından elde edilen ve enflamatuvar bir belirteç olarak kullanılan MPV ile varikozel derecesi arasında bir korelasyon bildirilmemiştir.^[11] Veriler sınırlı olmasına rağmen, çalışmamızın sonuçları literatürdeki bulgularla uyumludur.

Literatürde, semen parametreleri ile enflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiye odaklanan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Aykan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, anormal semen analizi sonuçları ile NLO ve PLO arasında ilişki gösterilmemiştir.^[28] Ancak bu çalışmada anormal semen parametrelerinin etiyolojik faktörleri belirtilmemiş ve anormal semen parametrelerine sahip hastalardaki varikozel durumu bilinmemektedir. Ayrıca, Kandeşani ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, daha yüksek NLO seviyelerinin varikozektomi sonrası semen parametrelerinde daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[29] Ateş ve ark.'nın başka bir çalışmada, NLO'nun varikozektomi başarısını ve semen parametrelerinde düzelmeyi öngörmede bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir.^[12] Hassain ve ark.'nın yayımladığı derlemede, varikoselin spermatogenezisi olumsuz etkileyen yükselmiş enflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[3] Sonuç olarak, çalışmamız, hematolojik enflamatuvar parametreler ve özellikle Sİİ endeksi ile varikoselli hastalarda semen parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. Varikozel ve anormal sperm parametrelerine sahip hastalarda yüksek nötrofil sayısı, düşük lenfosit sayısı ve yüksek trombosit sayısı, Sİİ endeksinin yüksek olmasında etkili olmuştur. Nötrofil ve lenfosit sayılarının Sİİ endeksini etkilemesi

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. Trombosit sayısı varikoselli hastalarda anormal sperm parametrelerine sahip olanlarda daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız, varikoselli hastalarda anormal sperm parametreleri ile hematolojik enflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiyi bildiren Kandevari, Ateş ve Hassainin artmış enflamasyonun spermatogenezi olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalarını desteklemektedir. Bazı çalışmalar, Sİİ endeksinin diğer enflamatuvar parametreler arasında daha prediktif bir belirteç olduğunu bildirmiştir [26]. Nötrofil, lenfosit ve NLO gibi enflamatuvar parametreler arasında, bu çalışmada Sİİ endeksinin varikoselli hastalarda bozulmuş semen kalitesini öngörme açısından en güçlü prediktif değişken olduğunu tespit ettik. Bu sonuç, üç enflamatuvar belirteç kullanılarak hesaplanan Sİİ endeksinin, hematolojik enflamatuvar parametreler arasında iyi bir prediktif belirteç olduğunu bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Anormal semen parametreleri ile hematolojik enflamatuvar parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen, literatür bilgimize göre, varikoselli hastalarda semen analiz sonuçları ve hematolojik enflamatuvar parametreler ve özellikle Sİİ endeksi arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma yoktur. Bu veriler ışığında, hematolojik enflamatuvar parametrelerin ve Sİİ endeksinin kolayca ölçülebilmesi ve değerlendirilebilmesi, varikoselli hastalarının semen parametrelerindeki anormallikleri klinik uygulamada klinisyenler için rehber olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle, küçük örneklem büyüklüğüne sahip retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. Doğrudan enflamasyonu ölçen enflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanları gibi belirteçler değerlendirilmemiştir. Bir diğer sınırlama, varikozel olan ve olmayan, benzer semen kalite bozukluklarına sahip grupları karşılaştırmak için hematolojik profilin değerlendirilememesidir. Son olarak, varikoselektomi sonrası Sİİ ve hematolojik enflamatuvar parametrelerdeki değişiklikler değerlendirilmemiştir. Bu sınırlamalara rağmen, çalışmamız Sİİ endeksi ile varikozel arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlamaktadır.

SONUÇ

Sİİ endeksi ve hematolojik enflamatuvar parametrelerle ilgili sonuçlarımız, enflamasyonun varikozel patogenezinde rol oynayan faktörlerden biri olduğuna işaret edebilir. Çalışmamız, varikoselli hastalarda hematolojik enflamatuvar parametreler ve özellikle Sİİ endeksi ile semen parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren önemli sonuçlara sahiptir. Varikoselli hastalarında Sİİ endeksinin ve hematolojik

enflamatuvar parametrelerin tanı, takip ve tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip prospektif, randomize çalışmalar yapılmalıdır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (onay tarihi ve sayısı: 20.12.2021/2021/22-281).

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval

The study was approved by Erzurum Regional Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee. (date and number of approval: 20.12.2021/2021/22-281).

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. Alsaikhan B, Alrabeeh K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. *Asian J Androl*. 2016;18(2):179-81. [CrossRef]
2. Miller A, Enright PL. PFT interpretive strategies: American Thoracic Society / European Respiratory Society 2005 guideline gaps. *Respir Care*. 2012;57(1):127-33; discussion 133-5. [CrossRef]
3. Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology*. 2018;6(5):654-61. [CrossRef]
4. Zeinali M, Hadian Amree A, Khorramdelazad H, Karami H, Abedinzadeh M. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the seminal plasma of infertile men suffering from varicocele. *Andrologia*. 2017;49(6). [CrossRef]
5. Nazari A, Hassanshahi G, Khorramdelazad H. Elevated levels of epithelial neutrophil activating peptide-78(ENA-78) (CXCL5) and Interleukin-1 β is correlated with varicocele-caused infertility: A novel finding. *Middle East Fertil Soc J*. 2017;22(4):333-5. [CrossRef]
6. Akinci MA, Uzun N. Evaluation of hematological inflammatory markers in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(4):256-62. [CrossRef]
7. 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(1):5-14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11723675/>
8. Mazza MG, Tringali AGM, Rossetti A, Botti RE, Clerici M. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;58:7-12. [CrossRef]
9. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, Liu L. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):3284. [CrossRef]
10. Wang J, Zhou D, Dai Z, Li X. Association between systemic immune-inflammation index and diabetic depression. *Clin Interv Aging*. 2021;16:97-105. [CrossRef]

11. Demirer Z, Karademir I, Uslu AU, Güragac A, Aksu Y. The relationship between inflammation and mean platelet volume in varicocele pathophysiology. *Rev Int Androl.* 2018;16(4):137–42. [CrossRef]
12. Ates E, Ucar M, Keskin MZ, Gokce A. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic predictor after microsurgical subinguinal varicocelectomy. *Andrologia.* 2019;51(2):e13188. [CrossRef]
13. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril.* 1970;21(8):606–9. [CrossRef]
14. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
15. Chen Q, Deng T, Han D. Testicular immunoregulation and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;59:157–65. [CrossRef]
16. Gu X, Li SY, DeFalco T. Immune and vascular contributions to organogenesis of the testis and ovary. *FEBS J.* 2021;289(9):2386–408. [CrossRef]
17. Fang Y, Su Y, Xu J, Hu Z, Zhao K, Liu C, Zhang H. Varicocele-mediated male infertility: from the perspective of testicular immunity and inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:729539. [CrossRef]
18. Oh YS, Jo NH, Park JK, Gye MC. Changes in inflammatory cytokines accompany deregulation of claudin-11, resulting in inter-sertoli tight junctions in varicocele rat testes. *J Urol.* 2016;196(4):1303–12. [CrossRef]
19. Koksall IT, Ishak Y, Usta M, et al. Varicocele-induced testicular dysfunction may be associated with disruption of blood-testis barrier. *Archives of andrology.* Jan-Feb. 2007;53(1):43–8. [CrossRef]
20. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:181–218. [CrossRef]
21. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18(8):564–74. [CrossRef]
22. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, Coulocheri SA, Kyriakou DS. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(2):135–40. [CrossRef]
23. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883–99. [CrossRef]
24. Güven İ E, Başpınar B, Atalay R. Relationship between systemic immune-inflammation index and irritable bowel syndrome. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(1):30–4. [CrossRef]
25. Zhang Y, Liu W, Yu H, Zhen Chen, Chunmei Zhang, Yun Ti, Bu P. Value of the systemic immune-inflammatory index (SII) in predicting the prognosis of patients with peripartum cardiomyopathy. 2022;9:811079. [CrossRef]
26. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):10566. [CrossRef]
27. Geng Y, Shao Y, Zhu D, Zheng X, Zhou Q, Zhou W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39482. [CrossRef]
28. 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. [CrossRef]
29. Kandevari NY, Namdari F, Hamidi M, Dialameh H, Behzadi A. Developing a novel prediction model for the impact of varicocelectomy on postoperative fertility. *Eur J Transl Myol.* 2022;32(2):10411. [CrossRef]