

Erkek Üreme Sağlığı

İnfertil erkeklerde seminal parametreler ile inflamasyon belirteçleri (Nötrofil-lenfosit, platelet-lenfosit ve monosit-eozinofil oranları) ve serum vitamin D düzeyleri arasında ilişki yoktur

Seminal parameters are not related to inflammatory markers (Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-eosinophil ratios) and plasma vitamin D levels in infertile men

Faruk Küçükduymaz¹, Neslihan Temiz Doğan², Caner Ölmez¹, Bekir Türkey Demir¹, Enes Bilecan¹, Sefa Resim²

ÖZ

AMAÇ: Çeşitli hematolojik parametreler konak ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtı temel alan yararlı prognostik belirteçler olarak araştırılmaktadır. Bu parametreler, çeşitli kanser tipleri ve inflamatuvar hastalıklar dahil olmak üzere birçok durumda hastaların prognozunu tahmin etmek için kullanılsa da, erkek infertilitesindeki prognostik etkinlikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, normozoospermik ve anormal sperm parametrelerine sahip infertil erkeklerde inflamatuvar belirteçler olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-eozinofil (MER) oranı ile semen parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Ayrıca, D vitamini düzeyleri ile seminal parametreler arasındaki korelasyon da araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Bu kesitsel çalışmaya, androloji polikliniğine infertilite ile başvuran ve anormal sperm analizi olan 126 hasta ile normozoospermik 79 erkek dahil edildi. Tam kan sayımı yapılarak sonuçlar kaydedildi ve NLR, PLR ve MER hematolojik parametrelerden hesaplandı. Katılımcıların D vitamini seviyeleri de not edildi.

BULGULAR: NLR, normozoospermik grupta $1,80 \pm 0,65$, anormal semen analiz grubunda $1,82 \pm 0,66$; PLR normozoospermik grupta $104,28 \pm 30,55$, anormal semen analiz grubunda $106,73 \pm 35,01$; MER, normozoospermik erkeklerde $2,99 \pm 1,74$, anormal semen analiz grubunda $7,24 \pm 16,57$ olarak hesaplanmıştır. Normozoospermik ve anormal semen analiz grubu arasında NLR ($p=0,911$), PLR ($p=0,746$) veya MER (0,166) arasında anlamlı fark bulunmadı. İki grup arasında D vitamini seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($37,62 \pm 1,91$ 'e karşı $38,43 \pm 2,51$, $p=0,103$). Ayrıca NLR, PLR veya MER ile seminal parametreler arasında korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

SONUÇ: Bizim sonuçlarımıza göre, anormal sperm parametrelerini veya erkek infertilitesini taramak için NLR, PLR veya MER'yi belirteç olarak kullanmanın önerilmesi mümkün gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, semen analizi, nötrofil-lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, monosit-eozinofil oranı

ABSTRACT

OBJECTIVES: Several hematological parameters are being investigated as useful prognostic markers based on host-related systemic inflammatory response. Although they are used to predict prognosis of patients in many conditions including various cancer types and inflammatory diseases, little is known about their prognostic efficacy in male infertility. Therefore, the aim of this study was to evaluate the relationship of seminal parameters with the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-eosinophil (MER) ratio, which are inflammatory markers, in men with an abnormal semen analysis, and men with normozoospermia. We also investigated the correlation between vitamin D levels and seminal parameters.

MATERIAL and METHODS: One hundred and twenty-six men with abnormal semen analyses and 79 men with normozoospermia were included in this cross-sectional study. A complete blood count was recorded, and the NLR, PLR and MER were calculated from the hematologic parameters. Vitamin D levels were also noted for participants.

RESULTS: The NLR was 1.80 ± 0.65 in the normozoospermic group and 1.82 ± 0.66 in the abnormal semen analysis group. The PLR was 104.28 ± 30.55 in the normozoospermic group and 106.73 ± 35.01 in the abnormal semen analysis group. MER was 2.99 ± 1.74 in normozoospermic men and 7.24 ± 16.57 in abnormal semen analysis group. No significant differences were found between the normozoospermic and the abnormal semen analysis group in the NLR ($p=0.911$), the PLR ($p=0.746$) or MER (0.166). Vitamin D levels were also nonsignificant between two groups (37.62 ± 1.91 vs. 38.43 ± 2.51 , $p=0.103$). In addition, no seminal parameters were correlated with the NLR, PLR or MER ($p>0.05$).

CONCLUSION: According to our results, it is not possible to recommend using the NLR, PLR or MER as markers to screen for abnormal semen parameters or male infertility.

Keywords: Infertility, semen analysis, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, monocyte to eosinophil ratio

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Yard. Doç. Dr. Faruk Küçükduymaz
Avşar Kampüsü N/A Kahramanmaraş, Türkiye
Tel. 90 533 540 93 07
E-mail: fkucukduymaz@gmail.com

Geliş/ Received: 18.05.2018

Kabul/ Accepted: 29.05.2018

GİRİŞ

İnfertilite, bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebeliğin sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite her altı çiftten birinde görülmektedir ve çiftlerin psikolojik, sosyal ve cinsel durumlarını da olumsuz etkileyebilmektedir.^[1] Vakaların yaklaşık yarısından erkek faktörü sorumlu tutulmaktadır. Erkek infertilitesi etiyojisi multifaktöriyeldir ve en sık neden olan varikozel dışında çeşitli çevresel ve genetik nedenler rol oynamaktadır.^[2]

Son yıllarda üreme ve bağışıklık sistemleri arasında ilişki olduğu ve erkek infertilitesinde immün sistem patolojilerinin de rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Yapılan güncel bir çalışmada üreme sistemindeki sitokinlerin infertilite vakalarının %15'inde etkin rol oynadığı bildirilmiştir.^[3] Burada temel mekanizma olarak ise inflamasyonun sperm hücresindeki reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırdığı ve böylece sperm fonksiyonunun bozduğu iddia edilmiştir.^[4] Semen içerisinde tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interferon gamma (INF-gama), and C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçlerinin incelenmesi sperm parametreleri ile inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkiyi anlamamıza yardımcı olsa da ölçümlerdeki teknik zorluklar ve yüksek maliyet seminal incelemelerin kullanımını sınırlandırmaktadır.^[3,5] Buna karşın, tam kan sayımından kolayca elde edilebilen inflamasyon belirteçleri olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-eozinofil (MER) oranı gibi parametreler çok sayıda inflamatuvar hastalığın tanısında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[6,7] Ancak bu belirteçlerin infertilitede kullanımı ile ilgili bilgi oldukça sınırlıdır.

Vitamin D düzeyleri ile sperm parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda düşük serum vitamin D düzeyine sahip erkeklerde özellikle hareketlilik ve daha az oranda sperm sayı ve morfolojisinde bozulmalar görüldüğü bildirilmiştir.^[8] Bu çalışmada amacımız, infertilite nedeni ile değerlendirilen normal ve anormal sperm parametrelerine sahip erkeklerde inflamasyon belirteçleri ve vitamin D düzeyleri ile sperm parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Androloji polikliniğine infertilite nedeni ile başvuran hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylanmış ve tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek her birinden yazılı onam formu

alınmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstü infertilite şikayeti olan ya da kadın faktörü nedeni ile başvuran erkekler dahil edilmiştir. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, geçirilmiş ya da mevcut ek hastalık gibi özellikleri kaydedilmiştir. Başlangıçta 258 hasta çalışmaya alınmış ancak varikozel saptanan hastaların yanı sıra hipogonadizm olguları da çalışma popülasyonunun dışında tutulmuştur. Katılımcıların 32 tanesi varikozel varlığı ya da varikozektomi öyküsü, 10 tanesi kromozomal anomaliler ya da inmemiş testis öyküsü nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Yedi hasta testosteron seviyelerindeki düşüklük, dört hasta da inflamatuvar ya da romatolojik hastalık geçmişi nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak çalışma 205 katılımcıya ait veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) son sınıflamasına göre yapılan semen analizleri neticesinde normozoospermik (Grup 1, n=79) ve anormal semen analizine sahip (Grup 2, n=126) gruplar olarak ikiye ayrılmıştır.^[9] Semen örnekleri 2-4 günlük cinsel perhiz sonrası alınmış ve kılavuzlara uygun şekilde analiz edilmiştir.^[9] Semende lökosit miktarı peroksidaz boyama ile, sperm vitalitesi ile %0,5'lik eosin boyamayla değerlendirilmiştir.^[9,10] Bir ya da daha fazla parametrede anormallik saptanan olgular anormal semen analizi grubuna dahil edilmiştir. Tam kan sayımı Sysmex XN-3000 (Kobe, Japonya) otomatik hematoloji cihazı ile yapılmıştır. Beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil, platelet, lenfosit, monosit, eozinofil değerleri kaydedilmiştir. NLR ve PLR değerleri sırasıyla nötrofil ve platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. MER değeri monosit sayısının eozinofil sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. Tüm hastalardan FSH ve testosteron değerleri istenmiş ve analizler Siemens Centaur XP Immunoassay (Siemens Health Care Erlangen, Almanya) cihazı ile yapılarak sonuçlar kaydedilmiştir. Yine tüm katılımcıların vitamin D düzeyleri Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 cihazı ile ölçülmüştür.

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Science (Şikago ABD) 21.0 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımının uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde ile nümerik değişkenler ise ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t test, non-parametrik dağılıma sahip değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Semen parametreleri ile hemogram parametreleri ve vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde 0,05'ten küçük p değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların semen analizi parametreleri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında cinsel perhiz süresi ve lökosit sayısı açısından fark saptanmamıştır. Semen pH değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($7,67\pm 0,57$ vs. $8,08\pm 0,62$).

Toplam sperm sayısı normozoospermik grupta daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Yine bu grupta ileri ve yerinde hareketlilik ile morfoloji parametreleri normozoospermik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Katılımcıların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 2'de verilmiştir. Grup 1'deki hastaların ortalama yaşı $33,26\pm 6,22$, Grup 2'deki hastaların ortalama yaşı

$32,48\pm 6,11$ ($p=0,377$) idi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, FSH ve testosteron değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Yine WBC, nötrofil ve lenfosit sayıları ile platelet, monosit ve eozinofil sayıları gruplar arasında benzerlik göstermiştir. NLR değeri Grup 1'de $1,80\pm 0,65$, Grup 2'de $1,82\pm 0,66$ olarak bulunmuştur. PLR değeri Grup 1'de $104,28\pm 30,55$, Grup 2'de $106,73\pm 35,01$ olarak bulunmuştur. MER değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($2,99\pm 1,74$ vs. $7,24\pm 16,57$, $p=0,166$). Yine vitamin D değerleri her iki grupta benzerlik göstermiştir ($37,62\pm 1,91$ vs. $38,43\pm 2,51$, $p=0,103$).

Yapılan korelasyon analizlerinde herhangi bir sperm parametresi ile hematolojik parametreler ve vitamin D düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 1. Hastaların semen parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Normozoospermi grubu (n=79)	Anormal semen grubu (n=126)	p
Perhiz süresi (gün)	2,4±1,1	2,7±1,2	0,351
Semen hacmi	4,08±1,86	3,38±1,70	0,033
Semen pH	7,67±0,57	8,08±0,62	0,001
Sayı	48,16±25,54	24,83±18,89	0,001
Toplam sayı	148,21±87,85	87,38±94,96	0,001
İleri hareketlilik	33,75±5,64	16,90±7,98	0,001
yerinde hareketlilik	9,94±3,65	6,56±2,86	0,001
Toplam hareketlilik	44,14±5,34	23,61±11,44	0,001
Normal morfoloji	5,44±2,03	0,90±1,33	0,001
lökospermi	9152,76±6589,26	9523,80±6624,29	0,203

Tablo 2. Hastaların demografik ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Normozoospermi grubu (n=79)	Anormal semen grubu (n=126)	p
Yaş	33,26±6,22	32,48±6,11	0,377
VKİ	23,61±2,72	24,12±2,81	0,752
Sigara kullanımı n,%	21 (26,58)	36 (28,57)	0,334
FSH	4,54±2,44	5,400±3,20	0,153
Testosteron	339,81±140,73	351,51±150,85	0,693
WBC	7,32±1,68	7,86±1,71	0,114
Nötrofil sayısı	4,18±1,13	4,47±1,27	0,240
Lenfosit sayısı	2,51±0,74	2,60±1,10	0,663
Nötrofil-lenfosit oranı	1,80±0,65	1,82±0,66	0,911
Monosit sayısı	0,63±0,38	0,63±0,32	0,925
Eozinofil sayısı	0,25±0,74	0,22±0,17	0,325
Monosit/eozinofil oranı	2,99±1,74	7,24±16,57	0,166
Platelet sayısı	259,09±50,80	255,62±51,52	0,641
Platelet lenfosit oranı	104,28±30,55	106,73±35,01	0,746
Vitamin d	37,62±1,91	38,43±2,51	0,103

TARTIŞMA

Literatürdeki şimdiki kadarki en geniş hasta serisiyle yapılan bu çalışmada infertilite nedeni ile değerlendirilen erkeklerde semen parametreleri ile inflamasyon belirteci olarak kullanılan NLR, PLR, MER ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada elde ettiğimiz bulgular inflamasyon belirteçleri ve vitamin D düzeylerinin sperm parametreleri hakkında fikir verme konusunda yeterli etkinliğe sahip olmadığı yönündedir.

Akut veya kronik inflamasyonun erkek infertilitesi ile ilişkisi son dönemde önem kazanmaya başlamıştır. İnflamatuar hastalıklar erkek infertilitesi olgularının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır.^[11] Erkek üreme sisteminde inflamasyona neden olan durumlar arasında ejakulatuar kanal obstruksiyonları, enfeksiyonlar, varikosel ve ilaç tedavileri yer almaktadır. İnflamatuar yanıtı düzenleyen temel moleküller lökosit ve nötrofillerdir. Seminal sıvıda bulunan nötrofiller, başta serbest oksijen radikali üretimi olmak üzere çok sayıda farklı mekanizma ile spermatozoa üzerinde geri dönüşsüz hasarlara ve hatta hücre ölümüne sebep olabilmektedir.^[12] Bunun yanı sıra, sistemik inflamasyon sonrası ortaya çıkan nötrofil ve lenfositopeni ^[4] ile kronik inflamasyon durumlarında yükselen NLR ve PLR değerlerinin de sperm parametreleri üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, kandaki sitokin artışının endokrin aksta olumsuz etkileri olduğu ve testiküler fonksiyonlarla fertilitayı negatif yönde etkileyebileceğine dair fikirler bulunmaktadır.^[13]

Daha önce yapılan çalışmalarda sistemik inflamatuvar hastalıkların seminal sıvıda belirgin değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Kan-testis bariyerini harabiyete uğratan TNF- α ve interlökin-6 gibi sitokinler sperm motilitesinde azalmaya da sebep olabilmektedir.^[14,15] İnfertil hastalarda yapılan başka bir çalışmada da TNF- α 'nın sperm sayı, motilite ve morfolojisinde belirgin azalma ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.^[16] Bu çalışmalarla inflamasyonun sperm parametreleri üzerinde olumsuz etkileri olduğu ortaya konya da inflamatuvar sitokinlerin semende değerlendirilmesinin teknik zorlukları ve yüksek maliyeti bu incelemelerin klinik pratikte kullanımını sınırlandırmıştır. Bu nedenle daha ucuz ve hızlı değerlendirilebilen inflamasyon belirteçleri olan NLR, PLR ve MER değerlerinin sperm parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi gündeme gelmiştir.

NLR ve PLR son yıllarda sistemik inflamasyon belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra MER değeri de son dönemde inflamasyon belirteçleri arasındaki yerini almıştır.^[17] Ancak bu belirteçlerin infertilitedeki kullanımına ilişkin veri oldukça yetersizdir. Aykan ve ark. yaptıkları çalışmada seminal parametreler ile inflamasyon

belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmış; normal ve anormal semen analizine sahip erkeklerde bu belirteçler açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir.^[5] Aynı çalışmada NLR ve PLR ile semen parametreleri arasında herhangi bir korelasyon da saptanamamış ve yazarlar bu belirteçlerin erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde henüz önerilemeyeceğini bildirmişlerdir. Buna karşın, başka bir çalışmada azoospermi nedeni ile TESE yapılan hastalarda NLR değerinin sperm bulma olasılığı için bağımsız prediktif bir faktör olduğu, PLR ve MER değerlerinin ise sperm bulma olasılığını öngöremediği ortaya konmuştur.^[18] Mevcut çalışmamızda da, Aykan ve ark benzer şekilde PLR, NLR değerleri ile sperm parametreleri arasında ilişki bulunamamış ve bu değerler gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ek bir belirteç olarak bakılan MER değeri de her iki grupta benzer bulunmuştur.

Serum vitamin D düzeyleri ile sperm parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^[19,20] Bu çalışmalarda, düşük vitamin D düzeylerinin başta sperm motilitesi olmak üzere tüm sperm parametreleri ile negatif ilişki gösterebildiği bildirilmiştir. Ancak mevcut çalışmada vitamin D düzeyleri normal ve anormal semen analizine sahip hastalarda farklılık saptanamamış, vitamin D düzeyleri ile sperm parametreleri arasında korelasyon da bulunamamıştır.

Erkek infertilitesinin değerlendirmesinde semen analizi temel tetkik olsa da tek başına yeterli olamadığı olgularda bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada infertil erkeklerin yalnızca %16, fertil erkeklerin ise %5'inde kötü sperm parametrelerine rastlanabilmektedir.^[21] Bizim çalışmamızda da anormal semen analizi grubunda sperm sayısı normal bulunmuştur. Bu duruma düşük motilite ve morfoloji değerlerine sahip bazı hastalardaki yüksek sperm sayılarının neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, sistemik inflamasyon ve vitamin D düşüklüğü açıklanamayan infertilite sebepleri olarak ileri sürülebilir. Ancak bu çalışmada inflamasyon belirteci olarak kullandığımız parametreler ve vitamin D düzeyleri ile seminal parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığı, bilinmeyen ek hastalıkların varlığı, olası ilaç kullanımının belirtilmemesi ya da hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri ile ilişkili olabilir. İnflamasyon belirteçleri ile seminal parametreler arasındaki ilişkinin ortaya konması için iyi dizayn edilmiş daha geniş hasta sayılarını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Literatürde inflamasyon belirteçleri çoğu kronik hastalık ve kanser tiplerinde prognostik amaçlı kullanılmaktadır. Ancak bu belirteçlerin infertil erkeklerdeki etkinliği ile ilgili

sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Çalışmamızda inflamasyon belirteçleri ile seminal parametreler arasında herhangi bir korelasyon ortaya konamamıştır. Yine vitamin D düzeyleri ile sperm parametreleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu belirteçlerle seminal parametreler arasındaki olası ilişkinin ortaya konması için daha fazla hasta sayısı içeren, prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received

KAYNAKLAR

- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al.; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012;62:324–32. [CrossRef]
- Aston KI, Krausz C, Laface I, Ruiz-Castan  E, Carrell DT. Evaluation of 172 candidate polymorphisms for association with oligozoospermia or azoospermia in a large cohort of men of European descent. *Hum Reprod* 2010;25:1383–97. [CrossRef]
- Fraczek M, Kurpisz M. Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders. *J Reprod Immunol* 2015;108:98–104. [CrossRef]
- Hamada A, Esteves SC, Nizza M, Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management. *Int Braz J Urol* 2012;38:576–94.
- Aykan S, Canat L, G n ltař 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;35:51–6. [CrossRef]
- Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, K c k H, G rsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013;27:72–6. [CrossRef]
- Tham T, Bardash Y, Herman SW, Costantino PD. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2018. [Epub ahead of print] [CrossRef]
- Zhu CL, Xu QF, Li SX, Wei YC, Zhu GC, Yang C, Shi YC. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia* 2016;48:1261–6. [CrossRef]
- World Health Organization (WHO). WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Geneva: WHO Department of Reproductive Health and Research; 2010.
- Politch JA, Tucker L, Bowman FP, Anderson DJ. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men. *Hum Reprod* 2007;22:2928–35. [CrossRef]
- Haidl G, Allam JP, Schuppe HC. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia* 2008;40:92–6. [CrossRef]
- Hermosilla C, Caro TM, Silva LM, Ruiz A, Taubert A. The intriguing host innate immune response: novel anti-parasitic defence by neutrophil extracellular traps. *Parasitology* 2014;141:1489–98. [CrossRef]
- Hales DB. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J Reprod Immunol* 2002;57:3–18.
- Lampiao F, du Plessis SS. TNF-alpha and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production. *Reprod Biomed Online* 2008;17:628–31.
- 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. [CrossRef]
- Zalata A, Atwa A, El-Naser Badawy A, Aziz A, El-Baz R, Elhanbly S, Mostafa T. Tumor necrosis factor-  gene polymorphism relationship to seminal variables in infertile men. *Urology* 2013;81:962–6. [CrossRef]
- Imtiaz 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;5:2. [CrossRef]
- 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;5:1100–4. [CrossRef]
- Tirabassi G, Cutini M, Muscogiuri G, Delli Muti N, Corona G, Galdiero M, et al. Association between vitamin D and sperm parameters: Clinical evidence. *Endocrine* 2017;58:194–8.
- Abbasihormozi S, Kouhkan A, Alizadeh AR, Shahverdi AH, Nasr-Esfahani MH, Sadighi Gilani MA, et al. Association of vitamin D status with semen quality and reproductive hormones in Iranian subfertile men. *Andrology* 2017;5:113–8. [CrossRef]
- Lewis SE. Is sperm evaluation useful in predicting human fertility? *Reproduction* 2007;134:31–40. [CrossRef]