

ÜRETRAL DARLIK TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN NÜKS ORANLARI İLE İNFLAMATUAR KAN BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

CORRELATION BETWEEN INFLAMMATORY BLOOD MARKERS AND RECURRENCE RATES FOLLOWING URETHRAL STRICTURE TREATMENT

Osman ERGÜN¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Ergün O. Üretral Darlık Tedavisi Sonrası Gelişen Nüks Oranları ile İnflamatuar Kan Belirteçleri Arasındaki İlişki. Med J SDU 2023; 30(4): 704-709.

Öz

Amaç

Rutin kan tetkiklerinde çalışılan inflamatuvar belirteç ve bu belirteçlerin birbirleriyle oranları ile üretra darlığı tedavisi sonrası gelişen nüks arasındaki ilişkiyi ortaya koymak.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya internal üretrotomi operasyonu geçiren 142 hasta dahil edildi. Veriler retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşları, eşlik eden komorbidite durumları, kullandıkları tıbbi tedaviler, alışkanlıkları, geçirdikleri cerrahi operasyonlar, işlem öncesi ve sonrasında takiplerdeki üroflowmetre değerleri, darlık lokalizasyonları ve uzunlukları, preoperatif ve post operatif idrar ve kan tahlilleri kaydedildi.

Bulgular

İnternal üretrotomi operasyonu sonrası ilk bir yılda nüks gelişme oranı %25,4 olarak tespit edildi. Ortalama nüks süresi $8,9 \pm 1,9$ aydı ve bu süre 1-12 ay arasında değişmekteydi, ortanca nüks süresi ise 6 ay olarak hesaplandı. Üretra darlığına neden olan etyolojik faktörler incelendiğinde, iyatrojenik nedenlerin en yaygın neden olduğu gözlemlendi. Nüks gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında lenfosit sayısı, platelet sayısı, platelet-lenfosit oranı, red cell distribution width-

h-platelet oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç

Platelet-lenfosit oranı ve red cell distribution width-platelet oranı, internal üretrotomi sonrası olası nüksler önceden tahmin etmek için kullanılabilir. Her iki parametrenin de basit, ekonomik ve kolayca erişilebilir olması, klinik kullanım açısından en büyük avantajıdır.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, İnternal üretrotomi, Nüks, Üretra darlığı

Abstract

Objective

To investigate the relationship between inflammatory markers routinely examined in blood tests and their ratios with the development of recurrence after urethral stricture treatment.

Material and Method

A total of 142 patients who underwent internal urethrotomy were included in the study. Data were retrospectively reviewed. Patient ages, comorbidity status, medical treatments used, habits, previous surgical procedures, pre- and post-procedural

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: O.E. / osmanergun77@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.11.2023

ORCID IDs of the authors: O.E: 0000-0001-7611-0933

uroflowmetry values, stricture locations and lengths, and preoperative and postoperative urine and blood test results were recorded.

Results

The recurrence rate within the first year after internal urethrotomy was determined to be 25.4%. The mean recurrence period was 8.9 ± 1.9 months, ranging from 1 to 12 months, with a median recurrence period of 6 months. When the etiological factors causing urethral stricture were examined, iatrogenic causes were observed to be the most common. There were statistically significant differences in lymphocyte count, platelet count, platelet-lymphocyte ratio, and

red cell distribution width-platelet ratio between the group with recurrence and the group without recurrence ($p < 0.05$).

Conclusion

Platelet-lymphocyte ratio and red cell distribution width-platelet ratio can be used to predict possible recurrences after internal urethrotomy. The main advantages of both parameters are their simplicity, cost-effectiveness, and easy accessibility for clinical use.

Keywords: Inflammation, Internal urethrotomy, Recurrence, Urethral stricture

Giriş

Üretra darlığı (ÜD), farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen, özellikle ürolojik müdahaleler sonrasında sıkça rastlanan bir hastalıktır (1). Sonda takılması veya endoskopik prosedürler gibi iatrojenik girişimler, etyolojik nedenler arasında en sık sorumlu tutulan etkenlerdir (1). ÜD, herhangi bir hasarı takiben üretral epitel ve/veya korpus spongiosumda ilerleyici fibrozis gelişimi ile karakterizedir (2). Yapılan çalışmalar bu hastalarda tip1 ve tip 3 kolajen dengesinin bozulduğu ve fibrozis sürecinin transforming growth factor beta (TGF- β) ve nöronal nitrik oksit sentaz tarafından tetiklendiğini göstermiştir (3-6).

İnsan vücudunda inflammatuar bir süreç başladığında, beyaz kan hücreleri nötrofil ve lenfositlere farklılaşırlar. Yapılan çalışmalar yüksek nötrofil/lenfosit oranının (NLO) kronik inflamasyon ile ilişkili olduğunu ve kanser gibi inflammatuar sürecin aktive olduğu, birçok hastalığın gidişatının ve ilerlemesinin tahmininde önemli bir belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermiştir (7-9). ÜD'nin tedavi yönetiminde endoskopik ürolojik işlemler önemli bir yer tutar. Teknik kolaylığı ve poliklinik koşullarında uygulanabilmesi nedeniyle internal üretrotomi (İÜ) en sık tercih edilen endoskopik yöntemdir (10). Ancak, İÜ'nin en önemli dezavantajı, darlığın anatomik konumuna, uzunluğuna ve darlık sayısına bağlı olarak %20 ila 80 arasında değişen nüks oranlarına sahip olmasıdır (11).

ÜD'da inflammatuar süreçler sonucu gelişen spongiyofibrozis temel patolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Nötrofil, lenfosit, platelet, red cell distribution width (RDW), NLO, Nötrofil-platelet oranı (NPO), Platelet-lenfosit oranı (PLO), RDW-platelet oranı (RPO) ve RDW-lenfosit oranı (RLO) gibi inflammatuar belirteçlerin hastalığın ilerlemesi ve gidişatının tahmininde kullanı-

labileceğine inanıyoruz. Çalışmamız, inflammatuar belirteç ve oranları ile ÜD tedavisi sonrası gelişen nüks arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında kliniğimize ÜD şikâyeti ile başvuran ve İÜ operasyonu yapılan 142 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan (5/67-2022) onay alındı. İÜ operasyonundan önce tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu ile verilerin yayınlaması için yazılı izin alındı ve Helsinki deklarasyonuna uyuldu. Hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar en az 12 aylık takip süresine sahiptir. Hastaların yaşları, eşlik eden komorbidite durumları, kullandıkları tıbbi tedaviler, alışkanlıkları, geçirdikleri cerrahi operasyonlar, işlem öncesi ve sonrasında takiplerdeki üroflowmetre değerleri, darlık lokalizasyonları ve uzunlukları, preoperatif ve post operatif idrar ve kan tahlilleri kaydedildi. Çalışmanın dışlanma kriterleri; kadın cinsiyet, çocuk hastalar, kontrolsüz şeker hastalığı, eşlik eden hematolojik hastalık, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, liken sklerozu, ilişkili herhangi bir ürolojik rahatsızlık (mesane taşları, benign prostat hiperplazisi vb.) veya nörolojik fonksiyon bozukluğu, tamamlanmamış takip süresi (<12 ay), geçirilmiş hipospadias onarımı, nötrofil ve lenfosit değerleri gibi çalışma için gerekli olan laboratuvar parametrelerinde dosyada eksik olması ve daha önce açık üretral cerrahi geçirmiş olmak olarak belirlendi. Ayrıca çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

ÜD tanısı, adedi ve lokalizasyonu sistoskopi veya retrograt üretrografi ile konuldu. İÜ işlemi öncesinde mutlaka tam idrar tahlili ve idrar kültürü çalışıldı. İd-

rar kültüründe pozitiflik tespit edilen hastalara uygun antibiyoterapi verildi ve İÜ işlemi hastanın idrar kültüründe sterillik sağlanana kadar ertelendi. İÜ işlemi 2 cm'den daha kısa üretra darlığına sahip olan hastalara uygulandı. İşlem standart litotomi pozisyonunda, darlık segmenti vizualize edildikten sonra saat 12 hizasından soğuk bıçak insizyonu uygulanarak gerçekleştirildi. İşlem sonrası hastalara 16 F 2 yollu silikon sonda takıldı ve postoperatif ikinci gün çıkarıldı. Hastalar, işlem sonrası ilk ayda iki haftada bir ve sonrasında her üç ayda bir kontrole çağrıldı. Kontrollerde, üroflowmetre ile maksimum idrar akış hızı 12 ml/s'nin altında olanlar veya hastanın şikâyeti nedeni ile yapılan sistoskopide ÜD geliştiği gözlemlenenler nüks ÜD gelişen hastalar olarak tanımlandı. Çalışmaya katılan hastalar nüks gelişmeyenler (Grup 1) ve nüks gelişenler (Grup2) olarak ikiye ayrıldı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 20.0 yazılımı kullanıldı. Çalışma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile analiz edildi. Çalışma verilerinin analizinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, frekans) ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 142 adet hasta dahil edildi. Nüks gelişmeyen Grup 1 de 106 (%74,6) hasta ve nüks gelişen

Grup 2'de 36 (%25,4) hasta vardı. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de özetlendi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,884$). İÜ sonrası ilk 1 yıldaki ortalama nüks süresi $8,9 \pm 1,9$ aydı ve bu süre 1-12 ay arasında değişmektedir, ortanca nüks süresi ise 6 aydı. İki grup arasında darlık lokalizasyonları benzerdi ($p > 0,05$). ÜD'na neden olan etyolojik faktörler incelendiğinde, iyatrojenik nedenlerin en yaygın neden olduğu gözlemlendi. Her iki grup arasında İÜ işlemi öncesi yapılan üroflowmetre çalışmasında Qmax değeri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,156$). Ancak operasyon sonrası Grup 2'de Q max değeri düşük bulundu.

Hastaların kan parametreleri ve oranları Tablo 2'de özetlendi. Grup 1 ve 2 Nötrofil, platelet, lenfosit, hematokrit, RDW, NLO, NPO, PLO, RPO ve RLO açısından karşılaştırıldı. Nötrofil sayısı, NLO, NPO, hematokrit, RDW ve RLO oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ancak Grup 1 ile grup 2 arasında lenfosit sayısı bakımından anlamlı bir fark saptandı ($p=0,039$). Ayrıca iki grup arasında ortalama platelet sayısı istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,02$). Grup 1'deki PLO, Grup 2'den daha düşüktü ve bu fark anlamlı idi ($p=0,032$). RPO açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,042$).

Tablo 1 Hastaların demografik verileri

Değişkenler	Grup 1 n:106	Grup 2 n:36	P
Yaş	71,8±8,6	72,1±8,2	$p=0,884$
Darlık lokasyonu			
Anterior üretra	83 (%78,3)	28 (%77,8)	$p < 0,05$
Posterior üretra	23 (%21,7)	8 (%22,2)	
Preoperatif Q max (ml/s)	7±3,6	7,1±3,3	$p=0,156$
Postoperatif Q max (ml/s)	18,8±4,4	6,8±3,4	$p < 0,05$
Darlık etyolojisi			
Radyoterapi	2 (%1,89)	1 (%2,77)	$p < 0,05$
Sistoskopi	2 (%1,89)	1 (%2,77)	
Açık prostatektomi	3 (%2,83)	1 (%2,77)	
Radikal Prostatektomi	7 (%6,6)	3 (%8,33)	
TUR-P	73 (%69,8)	24 (%66,66)	
TUR-M	10 (%9,43)	3 (%8,33)	
Sonda	8 (%7,54)	3 (%8,33)	

Tablo 2 Hastaların kan parametreleri ve oranları

Değişkenler	Grup 1 n:106	Grup 2 n:36	P
Nötrofil sayısı	5,26±3,27	5,67±2,39	p=0,524
Lenfosit sayısı	1,87±0,76	1,36±0,61	p=0,039
Platelet Sayısı	227,18±83,36	277,28±89,68	p=0,020
Hematokrit	39,36±5,43	38,22±4,82	p=0,493
RDW	15,25±2	15,47±1,21	p=0,313
Nötrofil lenfosit oranı	5,31±8,1	5,49±4,96	p=0,197
Nötrofil platelet oranı	0,025±0,021	0,02±0,017	p=0,585
Platelet/Lenfosit oranı	201,89±155,4	259,51±233	p=0,032
RDW/Platelet oranı	0,08±0,05	0,06±0,02	p=0,042
RDW/Lenfosit oranı	14,51±11,21	14,23±7,72	p=0,574

Tartışma

ÜD'nin tedavi yönetimi, geniş bir yelpazede ürolojik girişim ve operasyonları içeren karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle tedavi yönetimi hem hastalar hem de cerrahlar ve sağlık sistemleri için önemli zorluklar ve yükler taşıyabilir. Tedavinin yönetimi, darlığın uzunluğundan, yerleşiminden, sayısından, primer veya tekrarlayan olup olmamasından, eşlik eden komorbiditelerden ve eş zamanlı uygulanması gereken ek cerrahi prosedürlere ihtiyaç duyulmasından kaynaklanan farklılıklar gösterir. Dolayısıyla her hasta için tedavi bireyselleştirilmelidir. Dünya çapında ÜD tedavisinden en yaygın kullanılan endoskopik yöntem İÜ olsa da tedavi sonrası nüks oranları yüksektir (10). Bununla birlikte, açık cerrahi teknikler, daha yüksek başarı ve daha düşük nüks oranlarına sahiptir (12). ÜD'nin cerrahisinde, diğer cerrahi alanlarda olduğu gibi, cerrahlar tedavinin başarısını ve nüks oranını önceden tahmin etme arayışındadırlar.

Fibrozis inflamatuvar kaskadın aktivasyonu ile başlayan oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte kolajen tip1, tip 3, elastin, TGF- β , platelet derived growth faktör (PDGF) - α , PDGF- β , endogelin, integrin, serpin h1, plazminojen aktivatör ürokinaz, α düz kas aktin (α -SMA), IL-1 β ve IL-6 gibi birçok farklı sitokin ve ekstraselüler matriks bileşeni rol alır. Vücutta inflamasyon geliştiğinde, beyaz kan hücreleri, nötrofil ve lenfosit gibi birçok farklı hücreye farklılaşır (7). Literatürde, NLO'nun kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi durumlarda prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,14). Üroloji alanında

ise, özellikle üroonkolojik bazı hastalıklarda post operatif cerrahi sınır tahmini ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilebileceği gösterildi (15,16). Metastazi olmayan böbrek hücreli karsinoma sahip hastalarda, NLO ve tümör evresi kombine kullanıldığında ve NLO için eşik değer 2,7 kabul edildiğinde, bu ikili kombinasyonun nüks riskini tahmin etmek için kullanılabileceği bildirildi (17). Ayrıca başka bir çalışmada, küratif cerrahi uygulanan berrak hücreli böbrek tümörü dışı böbrek tümörüne sahip hastalarda NLO'nun hastaliksız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya kondu (18).

ÜD'nin temel patofizyolojisi, etkilenen üretra mukozası ve çevresindeki korpus spongiosumda inflamasyondan fibrozise doğru ilerleyen bir süreci içerir. Bu karmaşık süreçle ilişkili parametrelerin ÜD gelişimiyle olan ilişkisi farklı çalışmalarda incelenmiştir. Ürkmez ve ark. 512 hastadan oluşan bir seri üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ÜD tedavisi sonrası nüks ile NLO arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (19). Çalışma sonuçları, yüksek NLO'na sahip hastalarda endoskopik cerrahi yerine üretroplasti operasyonunun tercih edilebileceğini ve NLO'nun tedavi sonrası nüksü öngörmede faydalı olabileceğini gösterdi. Yakın zamanda transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrası üretra darlığı gelişimini öngörülebilme amacıyla bir çalışma yapıldı (20). Bu çalışmada, bipolar TUR-P uygulanan 208 hastadan oluşan seride, hastaların 35'inde ÜD geliştiği bildirildi. Ancak, NLO'nun darlık gelişimini ön göremediğini raporladılar. Benzer şekilde, Yahşi ve ark.' da NLO ile nüks ÜD arasında bir ilişki bulamadıklarını rapor etti (21). NLO ve nüks arasındaki iliş-

ki konusunda literatürde farklı sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir. Bu farklılıkların nedeni, çalışma tasarımlarının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, genel olarak çalışmaların çoğunda NLO ile ÜD nüksü arasında bir ilişki bulunamadığı gözlenmektedir. Bizde çalışmamızda da NLO ile nüks gelişimi arasında bir ilişki tespit edemedik.

Sıçanlar üzerinde yapılan deneyler, ÜD modeli oluşturulan sıçan gruplarında PDGF- β gen ekspresyonunda artış olduğunu gösterdi (22). Üretral dokuda meydana gelen herhangi bir hasar sonucunda, ilk olarak doku iyileşme sürecinin bir parçası olan koagülasyon kaskatı aktive olur. Aktive olan plateletler, PDGF gibi büyüme faktörlerinin salınımına neden olur ve inflamatuvar hücrelerin ve lokal fibroblastlardan ekstraselüler matriks bileşenlerinin salınımı uyaran TGF- β 1'in bölgeye göçünü aktive eder (23). TGF- β fibroblast kemotaksisini ve proliferasyonunu uyarır. Ayrıca hem in vivo hem de in vitro ortamda, PDGF aktive makrofajları uyarak TGF- β salınımını uyarmaktadır (24,25). İnflamatuvar kaskatın aktive olduğu birçok hastalıkta, PLO araştırılmıştır. On sekiz çalışmanın dahil edildiği bir metanalizde, PLO'nun inflamatuvar kaskatın aşırı şekilde aktive olduğu sepsis için potansiyel bir prognostik belirteç olduğu bildirildi (26). Benzer şekilde, kanserden kardiyovasküler hastalıklara kadar birçok hastalıkta PLO araştırıldı ve yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürüldü (27-29). Gül ve ark. PLO'nun TUR-P sonrası gelişebilecek ÜD'ni ön görmek için ucuz, yaygın ve basit bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirdiler (20). Bizde çalışmamızda, PLO'nun darlık operasyonu sonrası nüksü öngörmek için yararlı olduğunu tespit ettik.

RDW, kan dolaşımındaki kırmızı kan hücrelerinin boyut veya hacmindeki heterojenliği gösteren, basit ve kolay ölçülebilen bir parametredir. Rutin hemogram testinin bir parçası olarak, RDW aneminin ayırıcı tanısında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Allen ve ark. yüksek RDW seviyelerinin sadece dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin boyutsal heterojenitesini değil, aynı zamanda kronik inflamasyonun ve bozulmuş demir metabolizmasının bir göstergesi olabileceğini bildirdiler (30). RPO inflamasyon ile seyreden hastalıklarda RDW ve PLT'in tek başlarına sağladığı prognostik avantajları birleştirmeyi mümkün kılar. RPO'nun, inflamasyonun şiddetini yansıtan yeni, basit ve düşük maliyetli bir belirteç olabileceği öne sürüldü (31). Ayrıca, kronik hepatitli hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, RPO'nun fibrozisi öngörmek için önemli bir belirteç olabileceğini gösterdi (32). Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla ÜD ile RPO ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. RPO ile İU sonrası gelişen nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Çalışmamızın kısıtlamalarından biri, örneklem boyutunun nispeten küçük ve tek bir merkezden alınmış olmasıdır. Retrospektif bir çalışma yapısında olması da bir miktar kısıtlılık getirmekle birlikte, kan parametreleri ve bunların birbirine oranlarının nüksü öngörebileceği hipotezinin, istatistiksel analize başlamadan önce kurulmuş olması bu kısıtlılığı bir ölçüde telafi etmektedir. Ayrıca, gözlemsel bir çalışma olduğundan dolayı neden-birliktelik ve sonuç ilişkisi konusunda net bir ayırım yapılamamaktadır.

PLO ve RPO kullanılarak İU sonrası olası nükslerin önceden tahmin edilebileceğine inanıyoruz. Her iki parametrenin de basit, ekonomik ve kolayca erişilebilir olması, klinik kullanım açısından en büyük avantajlarıdır. Elde edilen bulguların daha iyi anlaşılabilmesi için inflamasyon parametreleri, sitokinler ve oksidatif stres belirteçlerini de içeren daha büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (25-02-2022, tarih 5/67 sayı) onay alındı ve Helsinki deklarasyonuna uyuldu.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

OE: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görüşeleştirme; Makalenin Yazımı.

Kaynaklar

- McGeorge S, Chung A, Desai DJ. Trends in urethral stricture management over two decades. *BJU Int* 2019;124:37-41.
- Hampson LA, McAninch JW, Breyer BN. Male urethral strictures and their management. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):43-50.
- Sangkum P, Gokce A, Tan RB, Bouljihad M, Kim H, Mandava SH, et al. Transforming Growth Factor- β 1 Induced Urethral Fibrosis in a Rat Model. *J Urol* 2015;194(3):820-7.
- Krane LS, Gorbachinsky I, Sirintrapun J, Yoo JJ, Atala A, Hodges SJ. Halofuginone-coated urethral catheters prevent peri-

- urethral spongiofibrosis in a rat model of urethral injury. *J Endourol* 2011;25(1):107-12.
5. Sangkum P, Yafi FA, Kim H, Bouljihad M, Ranjan M, Datta A, et al. Collagenase Clostridium histolyticum (Xiaflex) for the Treatment of Urethral Stricture Disease in a Rat Model of Urethral Fibrosis. *Urology* 2015;86(3):647.e1-6.
 6. Sangkum P, Yafi FA, Kim H, Bouljihad M, Ranjan M, Datta A, et al. Effect of adipose tissue-derived stem cell injection in a rat model of urethral fibrosis. *Can Urol Assoc J* 2016;10(5-6):E175-E180.
 7. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras* 2017;63(12):1065-8.
 8. Costa CH, Rufino R, Lapa e Silva JR. Inflammatory cells and their mediators in COPD pathogenesis. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(3):347-54.
 9. Yuksel OH, Verit A, Sahin A, Urkmez A, Uruc F. White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer: a simple secondary serum tumor marker. *Int Braz J Urol* 2016;42(1):53-9.
 10. Jain SK, Kaza RC, Singh BK. Evaluation of holmium laser vs cold knife in optical internal urethrotomy for the management of short segment urethral stricture. *Urol Ann* 2014;6:328-333.
 11. Wong SSW, Aboumarzouk OM, Narahari R, O'Riordan A, Piccard R. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:006934.
 12. Ferguson GG, Bullock TL, Anderson RE, Blalock RE, Brandes SB. Minimally invasive methods for bulbar urethral strictures: a survey of members of the American Urological Association. *Urology* 2011;78(3):701-6.
 13. Qian H, Luo Z, Xiao C, Chen J, Li D, Xu H, et al. Red cell distribution width in coronary heart disease: prediction of restenosis and its relationship with inflammatory markers and lipids. *Postgrad Med J* 2018;94(1115):489-94.
 14. Velioglu Y, Yuksel A. Complete blood count parameters in peripheral arterial disease. *Aging Male* 2019;22(3):187-91.
 15. Krane LS, Richards KA, Kader AK, Davis R, Balaji KC, Hemal AK. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival and extravesical disease in patients undergoing radical cystectomy. *J Endourol* 2013;27(8):1046-50.
 16. Grimes N, Hannan C, Tyson M, Thwaini A. The role of neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2018;12(7):E345-8.
 17. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184(3):873-8.
 18. Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrun AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2013;190:1999-2004.
 19. Urkmez A, Topaktas R, Ozsoy E, Tokuc E, Kutluhan MA, Artuk I, et al. Is neutrophil to lymphocyte ratio a predictive factor for recurrence of urethral stricture? *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65:1448-53.
 20. Gül M, Altıntaş E, Kaynar M, Buğday MS, Göktaş S. The predictive value of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratio in determining urethral stricture after transurethral resection of prostate. *Turk J Urol* 2017;43:325-9
 21. Yahşi S, Ceylan C, Öztürk O, Ceviz K. İdiopatik Üretra Darlığında Nüksü Öngörmede İnflamatuar Belirteçlerin Klinik Önemi. *Firat Med J* 2023;28(1):51-55.
 22. Castiglione F, Dewulf K, Hakim L, Weyne E, Montorsi F, Russo A, et al. Adipose-derived Stem Cells Counteract Urethral Stricture Formation in Rats. *Eur Urol* 2016;70(6):1032-1041.
 23. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16:585-601.
 24. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Gramates P, Deuel TF. Transforming growth factor beta reverses the glucocorticoid-induced wound healing deficit in rats: Possible regulation in macrophages by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:2229-2233.
 25. Pierce GF, Mustoe TA, Altmock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem* 1991;45:319-326.
 26. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, et al. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Bio-med Res Int* 20226;2022:9056363.
 27. Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018 Aug;483:48-56.
 28. Gong Z, Xin R, Li L, Lv L, Wu X. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2022;37(4):339-348.
 29. Delcea C, Buzea CA, Vîjan AE, Bădilă E, Dan GA. The platelet to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med.* 2023;61(2):84-97.
 30. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010;1(3):230-238.
 31. Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, Tez M. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:14450-14454.
 32. Taefi A, Huang CC, Kollı K, Ebrahimi S, Patel M. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Hepatol Int.* 2015;9:454-460.