

Polisitemia Vera ve Esansiyel Trombositemide Prognostik Nutrisyonel İndeks ve Sarkopeninin Değerlendirilmesi

Erman Öztürk¹, Özlem Gönen², Ayşe Erbakan², Işıl Erdoğan Özünel¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Öztürk E, Gönen Ö, Erbakan A, Özünel IE. Evaluation of prognostic nutritional index and sarcopenia in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Cerrahpaşa Med J.* 2021;45(3):216-220.

Öz

Amaç: İskelet kası kütleinde ve fonksiyonunda kayıp olarak tanımlanan sarkopeninin kanser hastalarında prognostik belirteç olduğu bilinmektedir. Prognostik nutrisyonel indeks (PNI), sarkopeniye ilave olarak; immün durum, inflamasyon ve beslenmenin bir göstergesidir. Polisitemia vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET) gibi myeloproliferatif neoplazilerde (MPN) inflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı katabolik süreç ve myelofibroza (MF) dönüşüm görülebilir. Bu çalışmada, PV ve ET tanılı hastalarda antropometrik ölçümlerle nutrisyon durumunun değerlendirilmesi, kas gücü ve PNI skorunun kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya alınan PV ve ET tanılı, MF gelişmemiş 44 hasta ile kontrol grubu olarak kanser tanısı olmayan 35 gönüllüye antropometrik ölçümler yapıldı. Biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile yağ kütlesi (YK), kas kütlesi (KK), yağsız vücut kütlesi (YVK) değerlendirildi. Kas gücü el dinamometresi ile ölçüldü.

Bulgular: Yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Her iki grupta YK, KK, YVK ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. PNI skoru hasta grubunda 55,9 (SD ± 3,5), kontrol grubunda 57,6 (SD ± 4,3) bulundu ($P=,17$). Kas gücü kadınlarda; hasta grubunda ortalama 14,3 (SD ± 4,5) kg, kontrol grubunda 14,7 (SD ± 3,7) kg ($P=,5$), erkeklerde; hasta grubunda ortalama 32,6 (SD ± 7) kg, kontrol grubunda 30 (SD ± 4,7) kg saptandı ($P=,51$).

Sonuç: PV ve ET inflamatuvar sitokinlerin artışıyla seyreden neoplastik hastalıklardır. Çalışmamızda bu hastalarda kanser tanısı olmayan gönüllülere göre benzer kas kütlesi, kas gücü ve PNI skoru olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular PV ve ET gibi MPN'lerde sarkopeni gelişmediğini göstermektedir. Sarkopeninin, katabolik süreçle ilgili olarak, ilerlemiş kanser hastalarında prognozu öngörebilmesine rağmen henüz katabolik süreç gelişmemiş PV ve ET hastalarında prognozu öngörmeye yetersiz olabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Myeloproliferatif neoplazi, polisitemia vera, esansiyel trombositemi, sarkopeni, prognostik nutrisyonel indeks

Evaluation of Prognostic Nutritional Index and Sarcopenia in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia

Abstract

Objective: Sarcopenia is defined as a loss of skeletal muscle mass and function and is known to be a prognostic factor for patients diagnosed with cancer. Prognostic nutritional index (PNI), in addition to sarcopenia; is an indicator of immune status, inflammation, and nutrition. Catabolic process and transformation to myelofibrosis (MF) due to the increase of inflammatory cytokines may develop in myeloproliferative neoplasias (MPN) such as polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET). In this study, we aimed to evaluate the nutritional status in patients with PV and ET by anthropometric measurements and to compare muscle strength and PNI scores with a control group.

Methods: Anthropometric measurements were performed on 44 patients with PV and ET, who did not develop MF, and 35 healthy individuals without a history of diagnosis of cancer, as a control group. Fat mass (FM), muscle mass (MM), and fat-free mass (FFM) were evaluated by bioelectrical impedance analysis (BIA). Muscle strength was measured with a hand dynamometer.

Results: There was no difference between the patient and the control groups in terms of age, sex, and body mass index. There was no significant difference between the measurements of FM, MM, and FFM in both groups. The PNI score was 55.9 (SD ± 3.5) in the patient group and 57.6 (SD ± 4.3) in the control group ($P=,17$). The mean of muscular strength in women was 14.3 (SD ± 4.5) kg in the patient group and 14.7 (SD ± 3.7) kg ($P=,5$) in the control group; and the mean of muscular strength in men was 32.6 (SD ± 7) kg in the patient group and 30 (SD ± 4.7) kg in the control group ($P=,51$).

Received: May 24, 2021 Accepted: August 31, 2021 Available Online Date: September 27, 2021

Corresponding author: Işıl Erdoğan Özünel, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: isilnokaerdogan@hotmail.com

DOI: 10.5152/cjm.2021.21052



Conclusion: Polycythemia vera and ET are neoplastic diseases characterized by an increase in the inflammatory cytokines. In our study, it was determined that these patients had similar muscle mass, muscle strength, and PNI score compared to individuals without a diagnosis of cancer. These findings revealed that patients diagnosed with MPNs such as PV and ET do not develop sarcopenia. Although sarcopenia can predict the prognosis in advanced cancer patients due to the catabolic process, it can be considered that it may be insufficient in predicting the prognosis in patients with PV and ET who have not yet developed a catabolic process.

Keywords: Myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, essential thrombocythemia, sarcopenia, prognostic nutritional index

Myeloproliferatif neoplaziler (MPN), proliferasyonla seyreden, klonal, hematopoetik kök hücre hastalıklarıdır. Bu hastaların çoğunda tanıda janus kinaz (JAK-2 V617F) somatik mutasyonu saptanmaktadır. Bu mutasyon vasıtası ile JAK-STAT yolağı aktive olur ve JAK-STAT yolağının aktivasyonu ile artan interlökin 6 (IL-6), bu hastalardaki kronik inflamasyonun etyolojisinde rol oynar.¹ Polisitemia vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET), Philadelphia kromozomu negatif neoplazilerdir ve bu hastalıklarda sırasıyla %96 ile %55 oranında JAK-2 V617F mutasyonu görülebilir.² Hastalarda izlemde nadir de olsa myelofibroz (MF) ve akut lösemiye dönüşüm gelişebilir. MPN'lerde MF ve akut lösemiye dönüşümün etyolojisinde kronik inflamasyonun önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir.^{3,4} Ayrıca hastalarda kronik inflamasyonla ikilcil kilo kaybı gibi konstitüsyonel şikayetler de görülebilir.^{5,6}

Konstitüsyonel şikayetler MF' de daha sık olmak üzere, PV ve ET'de de görülebilmektedir ve myelofibroza ilerlemenin veya katabolik durumun belirtisi olabilir.⁷ Katabolizmanın arttığı MF hastalarında, nutrisyonel durumu değerlendirmek önemlidir. Klinik pratikte beslenme ve risk değerlendirmesinde prognostik nutrisyonel indeks (PNI) kullanılmaktadır.^{8,9} Bu basit ve dolaylı testin, immün durum, inflamasyon ve beslenmeyi değerlendirebildiği gibi, birçok malinite de genel sağkalımı öngörebildiği gösterilmiştir.^{10,11}

İskelet kas kütlelerinin ve kas gücünün dejeneratif kaybı olarak bilinen sarkopeni; egzersiz yetersizliği, eşlik eden hastalıklar, nutrisyon ve diğer faktörlere bağlı olarak gelişir. Literatürde sarkopeninin fonksiyonel bozulma, kırılabilirlik ve mortalite ile ilişkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır.¹² Bu nedenle, klinik pratikte malnutrisyon ve sıklıkla buna eşlik eden sarkopeni açısından risk altındaki hastaların belirlenmesi önemlidir. İlerlemiş kanser hastalarında sarkopeninin kötü prognoz göstergesi olduğuna dair çalışmalar olmakla beraber katabolik faza girmemiş PV ve ET hastalarında sarkopeni varlığı ve nutrisyon durumu konusunda yeterli veri yoktur. Bu çalışmada amaç; MF gelişmemiş, PV ve ET tanısı ile takip edilen hastaların, sarkopeni ve PNI ile beslenme durumlarını değerlendirmek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Yöntemler

Çalışmaya PV ve ET tanısı ile hematoloji polikliniğinde ayaktan takip edilen ve çalışmaya katılmak isteyen, 18 yaş üstü 44 hasta dahil edildi. Gebeler, myelofibroz ve/veya katabolik süreç gelişmiş hastalar, başka bir kanser tanısı olan hastalar, kronik böbrek yetersizliği ve kronik karaciğer hastalığı olan ve son 6 ayda %10 ve daha fazla kilo kaybı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak, kanser, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı olmayan, aile hekimliği ve/veya dahiliye polikliniğine rutin sağlık kontrolü için başvurmuş ve son 1 ay içinde biyokimyasal kan testleri

yapılmış olan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Prognostik nutrisyon indeksini hesaplamak için, PNI= serum albümin (g/dL) + [5× lenfosit sayısı (/mm³)] formülü kullanıldı.¹³ Hastaların ve kontrollerin antropometrik ölçümleri ve biyoelektrik impedans analizleri (BIA) yapıldı. Kilo, vücut kütle indeksi (VKİ) (kg/m²), yağ kütleli (YK), yağsız vücut kütleli (YVK), kas kütleli (KK), TANITA (TANITA SC-330MA) cihazı ile ölçüldü. Kas gücünün değerlendirilmesinde; dominant el kavrama yöntemi kullanılıp; ölçümler el dinamometresiyle yapıldı (JAMAR). Ölçümlerde katılımcıların oturur pozisyonda olacak şekilde dominant kullandıkları elle dinamometreyi sıkmaları istendi. Ölçüm 1'er dakika aralıklarla 3 kez tekrarlandı. Elde edilen değerlerin ortalaması alınarak kaydedildi.¹⁴ Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2019/0541, tarih: 25.12.2019) ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS-22 (Statistical Package for the Social Sciences Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanıldı. Normallik dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. PNI skoru, BIA sonuçları ve kas gücü için hasta ve kontrol grubu arasındaki farklar bağımsız T testi ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede %95 güvenilirlik için, tip I hata 0,05 olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 44 hastadan 22'si (%50) kadındı ve yaş aralığı 30-76 yaş arasındaydı. Kontrol grubundaki 35 kişiden 17'si (%49) kadındı ve yaş aralığı 30-72 yaş arasındaydı. Demografik özellikler ve antropometrik ölçüm sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri arasında fark yoktu. Hasta grubunda, genetik değerlendirme yapılmış 21 hastada (%64) JAK-2

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

Tanımlayıcı Parametreler	Hasta (n = 44)	Kontrol (n = 35)	P
Yaş (ortalama) yıl	50 (30-76)	55 (30-72)	,09
Cinsiyet (erkek)	22 (%50)	18 (%51)	,9
Boy (cm)	166 (SD ± 9)	165 (SD ± 8)	,6
Kilo (kg)	80 (SD ± 15)	78 (SD ± 15)	,59
VKİ (kg/m ²)	28.7 (SD ± 5.5)	28.4 (SD ± 5.2)	,8
VKİ, vücut kütle indeksi.			

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyoelektrik İmpedans, Laboratuvar Değerleri ve PNİ Skorları

Nutrisyonel Belirteçler ve Laboratuvar Parametreleri	Hasta (n = 44)	Kontrol (n = 35)	P
Yağ (%)	31,7 ± 9,5	29,2 ± 9,6	,31
Yağ kütlesi(kg)	26,5 ± 10,8	23,9 ± 9,9	,34
Kas kütlesi (kg)	52,7 ± 10,9	54 ± 12,5	,66
Alb (g/L)	46 ± 1,7	45,5 ± 2,7	,58
Lök (/mm ³)	7974 ± 2774	7112 ± 1821	,11
Hb (g/mm ³)	14,5 ± 1,5	14,1 ± 1,6	,2
Nöt (/mm ³)	5380 ± 2127	3982 ± 1320	,001
Lenfosit (/mm ³)	1924 ± 670	2421 ± 760	,004
Trombosit (/mm ³)	499 000 ± 212 695	244 000 ± 47 127	<,0001
Sedimentasyon (mm/s)	12,5 ± 10	16 ± 14	,1
CRP (mg/dL)	0,86 ± 0,9	0,7 ± 0,7	,6
PNİ	55,9 ± 3,5	57,1 ± 4,3	,19

Alb, albümin; Lök, lökosit; Hb, hemoglobün; Nöt, nötrofil; PNİ, prognostik nutrisyon indeksi.

V617F mutasyonu pozitif. Gruplar arasında sedimentasyon ve CRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (Sırası ile $P=,6$ ve $P=,1$). Hasta grubunda 11 (%25), kontrol grubunda 10 (%28) kişi diyabetikti ($P=,72$). Sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Sırası ile $P=,85$ ve $P=,1$). MPN tanılı hastaların 19'u (%43) hidroksiüre tedavisi almaktaydı ve 11 (%25) hastada splenomegali vardı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanırken; YK, YVK, KK ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Kas gücü, kadınlarda; hasta grubunda ortalama 14,3 (SD ± 4,5) kg, kontrol grubunda 14,7 (SD ± 3,7) kg ($P=,5$), erkeklerde; hasta grubunda ortalama 32,6 (SD ± 7) kg, kontrol grubunda 30 (SD ± 4,7) kg saptandı ($P=,51$). PNİ skoru hasta grubunda 55,9 (SD ± 3,5), kontrol grubunda 57,6 (SD ± 4,3) olarak hesaplandı ($P=,17$). Hasta grubunda diyabetik olanların PNİ skoru 55,8 (SD ± 2), kontrol grubunda diyabetik olanların PNİ skoru 56,7 (SD ± 4,3) bulundu ($P=,6$).

Tartışma

MPN hastalarında semptomlar hastaların günlük yaşamını, hayat kalitesini, sosyal fonksiyonelliğini etkilemektedir. Bu semptomların kronik inflamasyona ikincil geliştiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁵ Kas gücü ve beslenme, bu semptomların gelişiminde ve değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. Literatürde myelofibroz tanısı olan hastalarda serum albümin ve kolesterol düzeyleri ile kaşeksi arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir.⁸ PNİ skorunun da myelofibrozda kötü prognozu belirlemede etkili bir araç olabileceği gösterilmiştir.⁹ Çalışmamızda, PV ve ET hastalarında kaşeksi ve kas gücü kaybı lehine bulgular görülmediği gibi, kontrol grubu ile kıyaslandığında, PNİ skorları ve antropometrik ölçümler açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda kadınlarda kas gücü, literatür verisine göre daha düşük bulunmuştur, fakat gruplar arasında kas gücü

açısından fark görülmemiştir. Bunun nedeni, çalışmamızdaki kadınların %73'ünün, erkeklerinse %54'ünün 50 yaş üzerinde olması ve/veya kas gücünün ülkeden ülkeye farklılık göstermesi olabilir.¹⁶⁻¹⁸ Bizim çalışma grubumuzdaki ölçümlerin Malezya toplumunda yapılan ölçümlere paralel olduğu dikkat çekmiştir.¹⁹ Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun diyabetleri ele alındığında kontrol grubunda 2, hasta grubunda 1 hastanın diyabetinin kontrolsüz olduğu görülmüş ve hiçbir hasta nöropati lehine hikaye vermemiştir. Bu yüzden diyabetin ölçümler üzerine etkisinin sınırlı olduğu kanısına varılmıştır.

Bu çalışmadaki PNİ skorları, diyabet ve kanser tanısı olan hastalarla yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur.^{20,21} Bahsi geçen çalışmalarda lenfosit değerleri bizim çalışmamızdaki gruplar ile benzerlik gösterirken, serum albümin değerleri daha düşüktür. Önceki çalışmalarda kanser tanısı olan diyabetik hastalarda, PNİ skoru düşük saptanmış olmasına rağmen, bizim çalışmamızda diyabet varlığı bu skoru etkilememiştir. Bunun nedeni diğer çalışmadaki hastaların daha kontrolsüz ve komplike diyabetik hastalar olması olabilir.²⁰ PNİ skorunun, MF hastalarındaki prognoza etkisi üzerine yapılmış olan bir çalışmada MF hasta grubunda PNİ 50 saptanmış ve kontrol grubuna göre de anlamlı düşük bulunmuştur.⁹ MF daha katabolik bir hastalık olduğundan, PNİ skorunun düşük olması beklenebilir.

VKİ, bir diğer nutrisyon göstergesidir. Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubunda, hiç düşük VKİ saptanmamıştır. Bu bulgu, Christensen ve arkadaşlarının yaptığı, %77'si PV ve ET'den oluşan ve hastaların sadece %2,6'sında VKİ'nin <18,5 bulunduğu çalışma ile de uyumludur.²²

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; kesitsel bir çalışma olması ve hasta ve kontrol grubunda inflamasyonu gösteren belirteçlerden sadece bir kısmının (CRP, serum albümin düzeyi ve sedimentasyon) değerlendirilebilmiş olmasıdır. Takipte PNİ skorunun PV ve ET'de prognoza etkisi değerlendirilememiştir; fakat MPN tanısı olmayan kontrol grubunda da PNİ skorlarının

hasta grubu ile benzer olması dikkat çekicidir. Her ne kadar kontrol grubunda diyabetik hastaların olması ve kontrol grubunun tamamen sağlıklı bireylerden oluşmaması sonuçları yorumlamayı zorlaştırırsa da; toplumu daha iyi yansıtan bir kontrol grubunu temsil etmesi açısından önemlidir.

Bilgimize göre, daha önce PV ve ET hastalarında bu konuda yapılmış bir çalışma olmadığından, bu değişkenlerin prognoz üzerine etkileri halen bilinmemektedir. Fakat hasta ve kontrol grubu arasında kas gücü ve beslenme indeksi açısından fark olmaması, katabolik süreç gelişmemiş PV ve ET hastalarında inflamasyonun, henüz yıkıcı bir şekilde artmamış olmasına bağlanabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 25.12.2019, Karar no: 2019/0541)

Hasta onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan tüm hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – E.Ö.; Tasarım – E.Ö., Ö.G., A.E.; Denetleme – E.Ö.; Kaynaklar – E.Ö.; Malzemeler – E.Ö., Ö.G., A.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.Ö., Ö.G., A.E.; Analiz ve/veya Yorum – E.Ö., Ö.G., A.E.; Literatür Taraması – E.Ö.; Yazıyı Yazan – E.Ö., Ö.G., A.E., I.E.Ö.; Eleştirel İnceleme – E.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was received from İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Local Ethics Committee (Date: December 25, 2019; Decision number: 2019/0541).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all patients who participated in this study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – E.Ö.; Design – E.Ö., Ö.G., A.E.; Supervision – E.Ö.; Materials – E.Ö., Ö.G., A.G.; Data Collection and/or Processing – E.Ö., Ö.G., A.E.; Analysis and/or Interpretation – E.Ö., Ö.G., A.E.; Literature Search – E.Ö.; Writing Manuscript – E.Ö., Ö.G., A.E., I.E.Ö.; Critical Review – E.Ö.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Čokić VP, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić BB, et al. Proinflammatory cytokine IL-6 and JAK-STAT signaling pathway in

- myeloproliferative neoplasms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:453020. [CrossRef]
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1599-1613. [CrossRef]
3. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013;27(9):1874-1881. [CrossRef]
4. Habbal J, Arnold L, Chen Y, et al. Inflammation-driven activation of JAK/STAT signaling reversibly accelerates acute myeloid leukemia in vitro. *Blood Adv.* 2020;4(13):3000-3010. [CrossRef]
5. Geyer HL, Dueck AC, Scherber RM, Mesa RA. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-9. [CrossRef]
6. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer.* 2007;109(1):68-76. [CrossRef]
7. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4098-4103. [CrossRef]
8. Tefferi A, Nicolosi M, Penna D, et al. Development of a prognostically relevant cachexia index in primary myelofibrosis using serum albumin and cholesterol levels. *Blood Adv.* 2018;2(15):1980-1984. [CrossRef]
9. Lucijanac M, Veletic I, Rahelic D, et al. Assessing serum albumin concentration, lymphocyte count and prognostic nutritional index might improve prognostication in patients with myelofibrosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(3-4):126-133. [CrossRef]
10. Periša V, Zibar L, Knezović A, et al. Prognostic nutritional index as a predictor of prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(11-12):411-419. [CrossRef]
11. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(9):1537-1549. [CrossRef]
12. Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, et al. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2020;20(1):172-. [CrossRef]
13. Go SJ, Park S, Kang MH, et al. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2019;98(2):401-411. [CrossRef]
14. Haidar SG, Kumar D, Bassi RS, Deshmukh SC. Average versus maximum grip strength: which is more consistent? *J Hand Surg Br.* 2004;29(1):82-84. [CrossRef]
15. Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and PENTRAXIN 3. *Haematologica.* 2011;96(2):315-318. [CrossRef]
16. Amaral CA, Amaral TLM, Monteiro GTR, Vasconcellos MTL, Portela MC. Hand grip strength: reference values for adults and elderly people of Rio Branco, Acre, Brazil. *PLoS One.* 2019;14(1):e0211452. [CrossRef]
17. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand grip strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes.* 2011;4:127. [CrossRef]
18. Adedoyin RA, Ogundapo FA, Mbada CE, et al. Reference values for handgrip strength among healthy adults in Nigeria. *HK Physiother J.* 2009;27(1):21-29. [CrossRef]
19. Kamarul T, Ahmad TS, Loh WY. Hand grip strength in the adult Malaysian population. *J Orthop Surg.* 2006;14(2):172-177. [CrossRef]
20. Yang L, Yu W, Pan W, et al. A clinical epidemiological analysis of prognostic nutritional index associated with diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:839-846. [CrossRef]

21. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. The prognostic significance of the postoperative prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:521-. [\[CrossRef\]](#)
22. Christensen SF, Scherber RM, Brochmann N, et al. Body mass index and total symptom burden in myeloproliferative neoplasms discovery of a U-shaped association. *Cancers*. 2020;12(8):2202. [\[CrossRef\]](#)