

Primer Miyelofibroзда C-Reaktif Protein-Albümin-Lenfosit (CALLY) İndeksinin Klinik Değeri

Clinical Value of the C-Reactive Protein-Albumin-Lymphocyte (CALLY) Index in Primary Myelofibrosis

Püsem PATIR¹, Erdal KURTOĞLU²

S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Primer miyelofibroz (PMF), heterojen klinik seyri ve değişken sağkalım süreleriyle dikkat çeken kronik bir miyeloproliferatif hastalıktır. Bu çalışmada, sistemik enflamasyon, beslenme durumu ve immün yanıtı yansıtan C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksinin PMF'deki prognostik değerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir kohort olan bu çalışmaya, 2011-2024 yılları arasında tanı alan 48 PMF hastası dahil edildi. Tanı anındaki laboratuvar parametrelerinden CALLY indeksi hesaplandı ve sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Tüm hasta grubunda CALLY indeksi ile genel sağkalım (OS) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.175$). C-reaktif protein-albümin-lenfosit indeksi, tromboz öyküsü olan hastalarda OS farklılıklarını anlamlı biçimde yansıttı ($p=0.006$). Transfüzyon bağımlı hastalarda ise indeks daha düşük bulunmakla birlikte, OS açısından anlamlı bir fark izlenmedi.

Sonuç: C-reaktif protein-albümin-lenfosit indeksi, tüm PMF hastalarında OS'yi öngörmeye sınırlı olmakla birlikte, tromboz öyküsü olan hastalar gibi spesifik klinik alt gruplarda prognostik potansiyel sunmaktadır. Bu bulgular ayrıca CALLY indeksinin transfüzyon bağımlılığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, CALLY indeksinin klinik karar süreçlerine entegre edilebilecek tamamlayıcı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bulguların doğrulanması için ileriye dönük, geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: CALLY indeksi; Primer miyelofibroz; Anemi; Tromboz

ABSTRACT

Objective: Primary myelofibrosis (PMF) is a chronic myeloproliferative disorder characterized by a heterogeneous clinical course and variable survival outcomes. This study aimed to evaluate the prognostic value of the C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index, a composite marker reflecting systemic inflammation, nutritional status, and immune response, in patients with PMF.

Patients and Methods: This single-center, retrospective, observational cohort study included 48 patients diagnosed with PMF between 2011 and 2024. The CALLY index was calculated based on laboratory parameters obtained at the time of diagnosis, and survival analyses were performed accordingly.

Results: In the overall patient cohort, no statistically significant association was observed between the CALLY index and overall survival ($p=0.175$). However, the CALLY index demonstrated a significant ability to discriminate survival outcomes in patients with a history of thrombosis ($p=0.006$). Although the index was lower among transfusion-dependent patients, this difference did not reach statistical significance in terms of survival.

Makale atfı: Patir P, Kurtoglu E. Primer miyelofibroзда C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksinin klinik değeri. LLM Dergi 2025;9(3):86-98.

Yazışma Adresi

Püsem PATIR

S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Geliş: 28.08.2025 - Kabul: 08.12.2025

E-posta: pusemp@yahoo.com

Conclusion: Although the CALLY index has limited power in predicting OS in all PMF patients, it demonstrates prognostic potential in specific clinical subgroups, such as those with a history of thrombosis. These findings also indicate that CALLY is significantly associated with transfusion dependency. These findings suggest that the CALLY index could serve as a complementary biomarker in clinical decision-making. Prospective, large-scale studies are warranted to validate these results.

Key Words: CALLY index; Primary myelofibrosis; Anemia; Thrombosis

GİRİŞ

Primer miyelofibroz (PMF), splenomegali, konstitüsyonel semptomlar, heterojen kan hücresi değişiklikleri ve kemik iliği fibrozisi ile karakterize edilen BCR::ABL1-negatif bir miyeloproliferatif neoplazmadır (MPN). Bu hastalık, miyelofibrotik ilerleme ve lösemik dönüşüm eğilimi göstermesi nedeniyle hastalar için önemli ölçüde azalan bir sağkalım süresi ile ilişkilidir (1). Son yıllarda, hastalığa dair artan farkındalık, biyolojik altyapıya ilişkin daha iyi anlayış, JAK inhibitörlerinin yaygın kullanımı, gelişmiş destekleyici bakım ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKN) adaylarının daha doğru seçimi ve yönetimi sayesinde prognozda belirgin bir iyileşme kaydedilmiştir (1).

Primer miyelofibrozda geleneksel prognoz değerlendirmesi semptomlara, demografik ve hematolojik verilere dayanırken, karmaşık biyolojik etkileşimi yakalamak için entegre prognostik modellerin tasarlanması ve yaygın olarak kullanılması bu alandaki paradigmada önemli bir değişimi temsil etmektedir (1). Literatürde, özellikle PMF'li hastalar için çeşitli prognostik modeller tanımlanmıştır. Uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS), PMF tanısı anında en sık kullanılan prognostik skordur (2). Dinamik IPSS (DIPSS), takip sırasında herhangi bir zamanda uygulanabilen bir sistemdir ve IPSS ile aynı değişkenlerini içerir, ancak aneminin prognostik ağırlığı daha yüksektir (3). DIPSS+, DIPSS'in revize edilmiş bir versiyonu olup eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyon ihtiyacı, trombosit sayısı ve karyotipi de değerlendirir (4). Mutasyon bazlı geliştirilmiş IPSS-70 (MIPSS-70), özellikle AHKN adayları (≤ 70 yaş) için geliştirilmiştir (5). CALR tip 1 (-benzeri) yokluğunu ve yüksek moleküler risk (HMR) mutasyonlarını (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/IDH2 gibi) entegre eder (5). Ayrıca, en az derece 2 kemik iliği fibrozisi gibi histolojik özellikleri de içerir (5). MIPSS-70+ ve MIPSS-70+ versiyon 2.0, MIPSS-70'in sonraki revizyonları olup, kromozom anomalileri gibi olumsuz sitogenetik bilgileri ve spesifik HMR mutasyonlarını (örn. U2AF1Q157) dahil ederek prognostik doğruluğu daha da artırır (5,6). Genetik temelli prognostik skorlama sistemi (GIPSS), sadece sitogenetik ve moleküler bilgiyi dikkate alan bir model olup MIPSS-70+'nın prediktif gücüne benzer bir performans sergilemektedir (7). Güncel Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (NCCN) kılavuzları, mevcut bilgi türüne göre bu prognostik modellerin uygulanmasını önermektedir (8). Klinik pratikte ise, çeşitli mortalite tahminleri durumunda hastanın yakın takibini sağlamak ama-

cıyla bu skorların eş zamanlı olarak hesaplanması önerilmektedir (9). Ayrıca, "miyelodepletif" fenotip gibi hematolojik değişkenler ve blast sayısını belirlemek için akış sitometrisi uygulamaları gibi ek faktörler de prognostik doğruluğu artırabilir (10). Bu entegre ve dinamik yaklaşımlar, PMF hastalarında kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine rehberlik etmekte ve hasta yönetimini optimize etmede kritik bir rol oynamaktadır.

Literatürde son dönemde yapılan çalışmalar, C-reaktif protein-albümin-lenfosit (CALLY) indeksinin, enflamasyon, beslenme durumu ve bağışıklık fonksiyonunun belirteçlerini entegre eden maliyet-etkin ve kolayca ölçülebilir bir bileşik sistemik biyobelirteç olarak öne çıktığını göstermektedir (11,12). Geleneksel risk modelleri ve evreleme sistemlerinin (örn. TNM, GRACE, TIMI) olumsuz sonuçların altında yatan karmaşık biyolojik etkileşimi yakalamadaki sınırlılıklarına yanıt olarak geliştirilen CALLY indeksi, çeşitli klinik durumlarda gelişmiş prognostik ve tanısal doğruluk sunmaktadır (11-13). CALLY indeksinin prognostik ve teşhis değeri geniş bir yelpazede araştırılmıştır. CALLY indeksi, çeşitli onkolojik, kardiyovasküler, solunum, nörolojik, gastrointestinal, geriatri, nefroloji, üroloji, romatoloji, endokrinoloji ve oftalmoloji alanlarında; prognoz tayini, komplikasyon tahmini ve risk sınıflandırmasında yararlı bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (12-39). Sistemik enflamasyon, beslenme durumu ve bağışıklık fonksiyonunu yansıtan bu indeksin, özellikle sindirim sistemi ve kardiyovasküler hastalıklarda güvenilir ve maliyet etkin bir öngörü aracı olduğu gösterilmiştir (12,18,27).

Bu çalışma, CALLY indeksini, PMF'de prognostik bir belirteç olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Bu çalışma, 2011–2024 yılları arasında S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) miyeloid neoplazmlar sınıflamasında tanımlanan kriterlere göre PMF tanısı almış 48 hasta üzerinden yürütüldü (40).

Çalışma Tasarımı

Bu retrospektif, gözlemsel, analitik kohort, tek merkezli olan ve girişimsel olmayan çalışma, PMF hastalarında tanı anında hesaplanan CALLY indeksinin prognostik etkisini değerlendirmek amacıyla tasarlandı.

Klinik Değerlendirme ve Laboratuvar Verileri

Hastaların tıbbi kayıtlarından, tanı anındaki klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Değerlendirilen parametreler; yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, PMF tanı tarihi, risk skoru, kemik iliği retiküler lif derecesi, sürücü gen mutasyon tipi, splenomegali boyutu, transfüzyon bağımlılığı, tromboz durumu, uygulanan tedaviler, lösemik transformasyon varlığı, AHKN durumu, hemoglobinin düzeyi, mutlak lökosit ve lenfosit sayısı, trombosit sayısı, serum albümin düzeyi, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve serum CRP düzeylerini kapsamaktaydı.

Kan örnekleri, etilendiamintetraasetik asit içeren tüplere alındıktan sonra 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırıldı. Hematolojik parametreler, örnek alındıktan sonraki iki saat içinde Sysmex XT-2000i hematoloji analizörü (Sysmex, Kobe, Japonya) ile analiz edildi. Serum albümin, LDH ve CRP düzeyleri ise örneklemeye sonrası dört saat içinde Beckman Coulter AU5800 otoanalizörü (Beckman Coulter Inc., Kaliforniya, ABD) ve ticari reaktifler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Kemik iliği retiküler lif derecesi, DSÖ'nün miyeloid neoplazmlar sınıflamasında belirtilen (genellikle Gomori'nin retikülin boyası kullanılarak yapılan) 0'dan 3'e kadar derecelendirme sistemi kullanılarak histopatolojik olarak belirlendi (40).

Hastaların tanı anındaki prognozunu değerlendirmek amacıyla, DIPSS ve DIPSS+ kriterleri kullanılarak risk sınıflaması yapıldı. DIPSS için yaştan 65'in üzerinde olması, hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, lökosit sayısının $25 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olması, periferik kan blast oranının %1 veya daha fazla olması ve konstitüsyonel semptomların (ateş, gece terlemeleri, istemsiz kilo kaybı) varlığı olmak üzere beş prognostik değişken dikkate alındı. Her bir parametre birer puan olarak değerlendirildi ve toplam puan üzerinden hastalar düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek risk gruplarına ayrıldı. DIPSS+ ise bu beş temel değişkene ek olarak üç ek prognostik faktörü içermektedir: Trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olması, transfüzyon bağımlılığının bulunması ve sitogenetik olarak yüksek riskli karyotipin varlığı. Böylece toplam sekiz değişken üzerinden yapılan değerlendirme ile hastalar yine düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek risk olmak üzere dört prognostik risk grubunda sınıflandırıldı.

Değişkenler ve Tanımlar

CALLY indeksi, $[Albümin (g/dL) \times Lenfosit sayısı (L) / CRP (mg/L) \times 10_4]$ formülü kullanılarak hesaplandı. Takip sürecinde CALLY indeksinin yeniden değerlendirilmesi uygun bulunmadı. Bu karar, tedavi rejimi, enflamasyon ve olası enfeksiyonlar gibi çeşitli etkenlerin laboratuvar sonuçlarını etkileyebilme olasılığı nedeniyle alındı; çünkü

bu durumlar, gözlemlenen değişikliklerin nedenlerini net biçimde ayırt etmeyi güçleştirebilir. Başlangıç CALLY indeksi tanı anındaki ilk iki hafta içinde alınan kan örnekleri kullanılarak hesaplandı.

Çalışma Sonuçları

CALLY indeksinin genel sağkalım (OS) öngörücüsü olarak anlamlılığı değerlendirildi. Genel sağkalım tanı tarihinden, son vizit ya da herhangi bir nedene bağlı ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 27.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar ve demografik verilerdeki değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi uygulandı. Genel sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı, sağkalım farklarının değerlendirilmesinde ise log-rank testi kullanıldı. Genel sağkalım üzerinde etkili olan bağımsız prognostik faktörleri belirlemek amacıyla Cox orantılı riskler regresyon analizi uygulandı. Değişkenlerin risk üzerindeki etkileri risk oranı ve %95 güven aralığı ile sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Etik Beyan

Çalışma, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkeler doğrultusunda yürütüldü. Etik onay, 3 Temmuz 2025 tarihinde S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 11/26 karar numarası ile alındı.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Bu retrospektif, gözlemsel ve analitik kohort çalışması- na 2011-2024 yılları arasında S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde PMF tanısı alan toplam 48 hasta dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 69.5 (39-81) olup, %65'i erkek, %35'i kadındı. CALLY indeksi hesaplama anında, çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada aktif enfeksiyon bulgusu saptanmadı. Medyan takip süresi 36 (10-108) ay, ruksolitinib başlama sonrası takip süresi ise 22 (5-74) ay olarak saptandı. Hastaların %46'sı çalışma sonunda hayattadır.

Komorbiditeler değerlendirildiğinde, hastaların %15'inde diabetes mellitus, %48'inde hipertansiyon, %23'ünde hiperlipidemi, %21'inde koroner arter hastalığı ve %15'inde serebrovasküler hastalık mevcuttu. DIPSS risk skoru dağılımı incelendiğinde; hastaların %17'si düşük, %56'sı orta-1 ve %27'si orta-2 risk grubunda yer almaktaydı. DIPSS+ dağılımına göre ise %17 düşük, %12 orta-1, %35 orta-2 ve %35 yüksek risk grubundaydı.

Retikülin lif derecesine göre hastaların %35'i derece 2, %65'i derece 3'tü. Medyan hemoglobin düzeyi 9.9 g/dL (5.5-14.7), medyan trombosit sayısı $180.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (28-1461) ve medyan LDH düzeyi 438.5 U/L (152-1410) olarak saptandı. Hastaların %56'sında transfüzyon bağımlılığı mevcuttu. Transfüzyon bağımlı hastanın transfüzyon yükleri değerlendirildi. Bu hastaların ortalama yıllık ES transfüzyon gereksinimi 22.5 ± 11.2 ünite/yıl olarak hesaplandı. Moleküler mutasyon dağılımına göre %54'ü JAK2V617F pozitif, %4'ü CALR pozitif ve %42'sinde mutasyon durumu bilinmemektedir. Hastaların tanı anında ve CALLY indeksi hesaplanması sırasında akut tromboembolik olay saptanmadı. Çalışma grubunda toplam 19 hastada tromboz (%74 arteriyel, %21 venöz) öyküsü mevcuttu. Bu olguların

10'unda tromboz olayı tanı öncesinde (dokuz arteriyel, bir venöz) ve dokuzunda ise tanı sonrasında (altı arteriyel, dört venöz) gelişmişti. Trombozların anatomik dağılımı incelendiğinde; arteriyel trombozlar koroner arter trombozu (n= 7) ve serebral tromboz (n= 8) olarak gözlenirken, venöz trombozlar pulmoner emboli (n= 3), portal ven trombozu (n= 1) ve alt ekstremitte derin ven trombozu (n= 1) şeklindeydi. Hastaların %8'i lösemik transformasyon geçirmiş, %10'u ise AHKN uygulanmıştı. Tedavi geçmişinde %75'inde hidroksiüre, %56'sında rüksolitinib ve %54'ünde hidroksiüre sonrası rüksolitinib kullanımı bulunmaktaydı. Tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tanı anındaki hasta özellikleri

Değişkenler	Hastalar (n= 48)
Yaş, yıl (medyan)	69.5 (39-81)
Cinsiyet	
Kadın, n (%)	17 (%35.4)
Erkek, n (%)	31 (%64.6)
Komorbidite durumu	
Diabetes mellitus, n (%)	15 (%31.3)
Hipertansiyon, n (%)	23 (%47.9)
Hiperlipidemi, n (%)	11 (%22.9)
Koroner arter hastalıkları, n (%)	10 (%20.8)
Serebrovasküler hastalıklar, n (%)	7 (%14.6)
DIPSS risk skoru	
Düşük, n (%)	8 (%16.7)
Orta-1, n (%)	27 (%56.3)
Orta-2, n (%)	13 (%27.1)
DIPSS+ risk skoru	
Düşük, n (%)	8 (%16.7)
Orta-1, n (%)	6 (%12.5)
Orta-2, n (%)	17 (%35.4)
Yüksek, n (%)	17 (%35.4)
Retiküler lif derecesi	
2, n (%)	17 (%35.4)
3, n (%)	31 (%64.6)
Hemoglobin, g/dL (medyan)	9.9 (5.5-14.7)
Transfüzyon bağımlılığı, n (%)	27 (%56.3)
Trombosit, $\times\text{mm}^3$ (medyan)	$180.5 (28-1461) \times 10^3$
LDH, U/L (medyan)	438.5 (152-1410)
Dalak >12 cm, n (%)	48 (%100)
Mutasyon durumu	
JAK2V617F, n (%)	26 (%54.2)
CALR, n (%)	2 (%4.2)
Bilinmeyen, n (%)	20 (%41.7)

Tablo 1. Tanı anındaki hasta özellikleri (devamı)

Değişkenler	Hastalar (n= 48)
Tromboz durumu	
Arteriyel, n (%)	14 (%73.7)
Venöz, n (%)	5 (%26.3)
Lösemik transformasyon, n (%)	4 (%8.3)
Allojeneik kök hücre nakli, n (%)	5 (%10.4)
Tedavi	
Hidroksiüre, n (%)	36 (%75.0)
Ruksolitinib, n (%)	27 (%56.3)
Hidroksiüre+ruksolitinib, n (%)	26 (%54.2)
MF izlem süresi, ay (medyan)	36 (10-108)
Ruksolitinib başlangıcından itibaren izlem süresi, ay (medyan)	22 (5-74)
Mortalite	
Sağ kalan	26 (%54.2)
Ölüm	22 (%45.8)

DIPSS: Dinamik uluslararası prognostik puanlama sistemi, LDH: Laktat dehidrogenaz.

CALLY İndeksi ile İlişkili Bulgular

Optimal CALLY eşik değerinin belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapıldı, ancak anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Bu nedenle hastalar, medyan değer olan 0.78'e göre iki gruba ayrıldı. CALLY ≤ 0.78 olanlarda medyan hemoglobin düzeyi 9.2 g/dL (5.5-13.5), CALLY > 0.78 olanlarda ise 10.2

g/dL (6.3-14.7) olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0.043). Transfüzyon bağımlılığı CALLY ≤ 0.78 olanlarda %71, >0.78 olanlarda %42 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.042). Tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikler CALLY'ye göre Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Düşük ve yüksek CALLY grupları arasındaki tanı anındaki özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	CALLY ≤ 0.78 (n= 24)	CALLY > 0.78 (n= 24)	p
Yaş, yıl (medyan)	69 (39-81)	70 (42-80)	.975 ^a
Cinsiyet			.763 ^b
Kadın, n (%)	8 (%33.3)	9 (%37.5)	
Erkek, n (%)	16 (%66.7)	15 (%62.5)	
Komorbidite durumu			
Diabetes mellitus, n (%)	8 (%33.3)	7 (%29.2)	.755 ^b
Hipertansiyon, n (%)	12 (%50)	11 (%45.8)	.773 ^b
Hiperlipidemi, n (%)	6 (%25)	5 (%20.8)	.731 ^b
Koroner arter hastalıkları, n (%)	5 (%20.8)	5 (%20.8)	1.00 ^b
Serebrovasküler hastalıklar, n (%)	2 (%8.3)	5 (%20.8)	.220 ^b
DIPSS risk skoru			
Düşük, n (%)	3 (%12.5)	5 (%20.8)	.634 ^b
Orta-1, n (%)	15 (%62.5)	12 (%50)	
Orta-2, n (%)	6 (%25.0)	7 (%29.2)	
DIPSS+ risk skoru			.475 ^b
Düşük, n (%)	3 (%12.5)	5 (%20.8)	
Orta-1, n (%)	3 (%12.5)	3 (%12.5)	
Orta-2, n (%)	7 (%29.2)	10 (%41.7)	
Yüksek, n (%)	11 (%45.8)	6 (%25)	

Tablo 2. Düşük ve yüksek CALLY grupları arasındaki tanı anındaki özelliklerinin karşılaştırılması (devamı)

Değişkinler	CALLY ≤ 0.78 (n= 24)	CALLY > 0.78 (n= 24)	p
Retiküler lif derecesi			
2, n (%)	7 (%29.2)	10 (%41.7)	.365 ^b
3, n (%)	17 (%70.8)	14 (%58.3)	
Hemoglobin, g/dL, (medyan)	9.2 (5.5-13.5)	10.2 (6.3-14.7)	.043^a
Transfüzyon bağımlılığı, n (%)	17 (%70.8)	10 (%41.7)	.042^b
Trombosit, ×mm ³ , (medyan)	181 (28-1461)	180.5 (350-1191)	.984 ^a
LDH, U/L, (medyan)	455.5 (152-1410)	390 (167-1063)	.599 ^a
Mutasyon durumu			
JAK2V617F, n (%)	10 (%41.7)	16 (%66.7)	.203 ^b
CALR, n (%)	1 (%4.2)	1 (%4.2)	
Bilinmeyen, n (%)	13 (%54.2)	7 (%29.2)	
Tromboz durumu			
Arteriyel, n (%)	7 (%70)	7 (%77.8)	.377 ^b
Venöz, n (%)	3 (%30)	2 (%22.2)	
Lösemik transformasyon, n (%)	3 (%12.5)	1 (%4.2)	.296 ^b
Allojeneik kök hücre nakli, n (%)	3 (%12.5)	2 (%8.3)	.637 ^b
Tedavi			
Hidroksiüre, n (%)	17 (%70.8)	19 (%79.2)	.505 ^b
Ruksolitininib, n (%)	13 (%54.2)	14 (%58.3)	.771 ^b
Hidroksiüre+ruksolitininib, n (%)	14 (%60.9)	12 (%50)	.454 ^b
MF izlem süresi, ay (medyan)	22.5 (1-108)	37 (4-103)	.205 ^a
Ruksolitininib başlangıcından itibaren izlem süresi, ay (medyan)	19 (5-74)	25.5 (6-67)	.198 ^a
Mortalite			.247 ^b
Sağ kalan	15 (%62.5)	11 (%45.8)	
Ölüm	9 (%37.5)	13 (%54.2)	

^aMann Whitey U testi p değeri, ^bKi-kare testi p değeri.

CALLY: C-reaktif protein-albumin-lenfosit, DIPSS: Dinamik uluslararası prognostik puanlama sistemi, LDH: Laktat dehidrogenaz, MF: Miyelofibroz.

Genel Sağkalım

Tüm kohortta medyan OS 40 ay (25.29-54.71) olarak bulundu. Genel sağkalım oranları 1. yılda %80.6, 2. yılda %68, 3. yılda %54 ve 5. yılda %38'di. Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi ile yapılan analizde, CALLY indeksinin OS üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (p= 0.175).

CALLY ≤0.78 olanlarda medyan OS 35 ay (19.9-50.14), CALLY >0.78 olanlarda ise 49 ay (24.0-73.9) olarak bulundu. Buna göre 1., 2., 3. ve 5. yılda OS oranları sırasıyla %73, %59, %41 ve %35 (CALLY ≤ 0.78) ile %87, %77, %67 ve %39 (CALLY > 0.78) şeklindeydi (Şekil 1).

DIPSS ve DIPSS+ Risk Skorlarına Göre Genel Sağkalım

DIPSS risk gruplarının (düşük, orta-1, orta-2) OS üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görüldü (p= 0.163).

DIPSS-plus risk gruplarının (düşük, orta-1, orta-2, yüksek) OS üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu görüldü (p= 0.009).

Alt Grup Analizleri

DIPSS+ Düşük/Orta-1 Risk Grubu

On dört hasta bulunmaktaydı. CALLY ≤ 0.78 olanlarda medyan OS 60 ay (35.5-84.5), CALLY > 0.78 olanlarda 63 ay (48.7-78.8); gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p= 0.629).

DIPSS+ Orta-2/Yüksek Risk Grubu

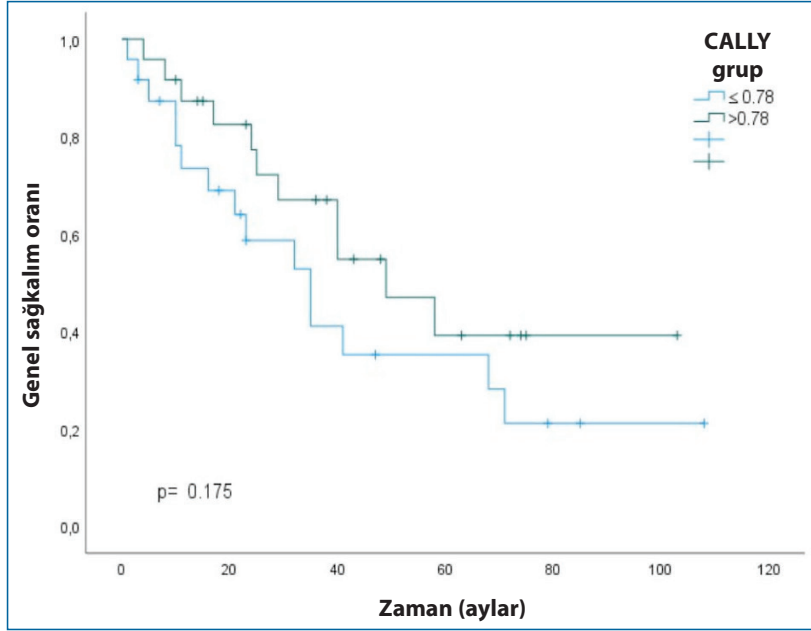
Otuz dört hasta bulunmaktaydı. Medyan OS sırasıyla 23 ay (10.8-35.2) ve 40 ay (23.8-56.2); fark anlamlı değildi (p= 0.338).

Retiküler Lif Derecesi 2 Grubu

On yedi hasta bulunmaktaydı. Medyan OS, CALLY ≤ 0.78 için 24 ay (12.8-35.7), >0.78 için 44 ay (27.6-60.6); fark anlamlı değildi (p= 0.156).

Retiküler Lif Derecesi 3 Grubu

Otuz bir hasta bulunmaktaydı. Medyan OS, CALLY ≤ 0.78 için 35 ay (0-88.7), >0.78 için 49 ay (22.9-75); anlamlı fark bulunmadı (p= 0.537).



Şekil 1. Tüm hastalarda düşük ve yüksek CALLY indeksine göre genel sağkalım.

JAK2 Mutasyon Pozitif Grup

Yirmi altı hasta bulunmaktaydı. Medyan OS sırasıyla 41 ay (29-55.9) ve 49 ay (31.9-66.1); anlamlı fark yoktu ($p=0.823$).

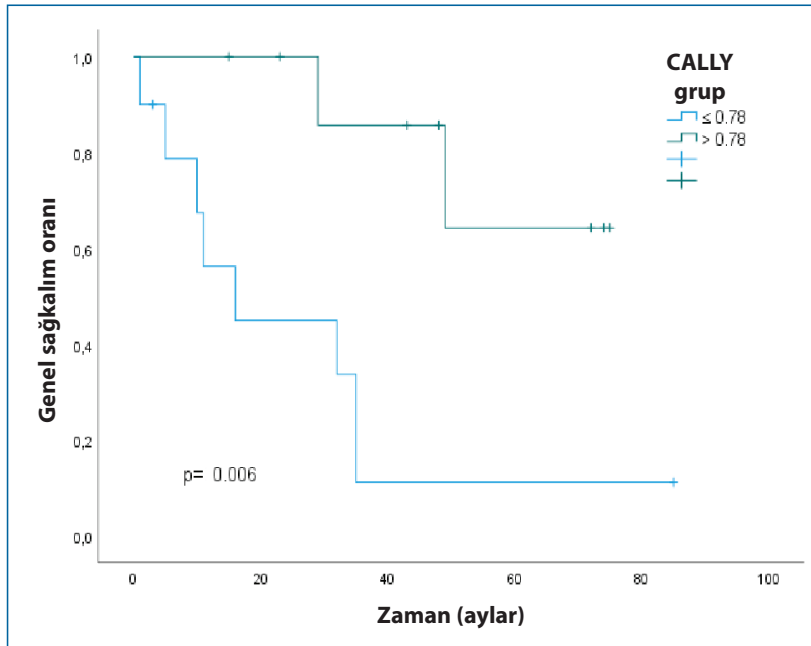
Transfüzyon Bağımlı Grup

Yirmi yedi hasta bulunmaktaydı. $CALLY \leq 0.78$ olanlarda medyan OS 21 ay (7.22-34.8), $CALLY > 0.78$ olanlarda 40 ay (8.18-71.8); anlamlı fark yoktu ($p=0.111$).

Tromboz Varlığı Olan Grup

On dokuz hasta bulunmaktaydı. $CALLY \leq 0.78$ olanlarda OS ortalaması 25.9 ay (9.9-41.7), $CALLY > 0.78$ olanlarda 62.8 ay (48.9-76.8); bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.006$) (Şekil 2).

Tromboz öyküsü olan alt grupta DIPSS risk gruplarına göre yapılan analizde, OS üzerinde anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.258$). Aynı alt grupta DIPSS+ risk gruplarına



Şekil 2. Tromboz olan hastalarda düşük ve yüksek CALLY indeksine göre genel sağkalım.

göre yapılan analizde de, OS üzerinde anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.211$).

Ruksolitinib Kullanan Grup

Yirmi yedi hasta bulunmaktaydı. Medyan OS, CALLY ≤ 0.78 için 35 ay (21.5-48.3), >0.78 için 49 ay (28.9-69.1); gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.591$).

Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Genel sağkalım üzerindeki bağımsız prognostik faktörleri belirlemek amacıyla, CALLY indeksi (medyan kesme değeri ≤ 0.78 ile ikili değişken olarak) ve DIPSS+'nın temel bileşenlerini içeren üç ardışık çok değişkenli Cox regresyon modeli oluşturuldu.

Model 1, DIPSS risk skoru, CALLY indeksi ve yaş faktörlerini içermekte olup, analiz edilen modeller arasında en güçlü ve en anlamlı sonuçları verdi ($p=0.001$). Bu modelde yaş değişkeninin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$). Yaşı >65 olan hastaların ölüm riski, ≤ 65 yaş grubuna göre 4.634 kat daha yüksek saptandı [Hazard ratio (HR)= 4.634; %95 güven aralığı (GA): 1.711-12.546].

DIPSS+ risk skoru da bağımsız bir prognostik faktör olarak öne çıktı. DIPSS+ yüksek risk grubundaki hastaların ölüm riski, referans alınan DIPSS+ düşük risk grubuna göre anlamlı şekilde 14.812 kat daha yüksek bulundu (HR= 14.812; %95 GA: 2.817-77.889; $p=0.001$). Orta-1 ve orta-2 risk gruplarının etkileri tek başına anlamlı bulunmadı. CALLY indeksi anlamlı bir etki göstermedi ($p=0.490$).

Model 2 ve Model 3'e, hemoglobin ve transfüzyon bağımlılığı gibi ek değişkenler dahil edildiğinde, modelin genel anlamlılığı düştü. Hemoglobin ($p=0.532$) ve transfüzyon bağımlılığı ($p=0.938$) değişkenleri, bu modellerde anlamlı bir etki göstermedi. Ek değişkenlerin dahil edilmesi, başta anlamlı olan DIPSS+ yüksek risk grubunun bağımsız etkisini kaybetmesine neden oldu. Bu durum, çalışmanın sınırlı hasta sayısına sahip olması nedeniyle modelin aşırı yüklenmesi riskini ve çok değişkenli analiz için yeterli istatistiksel güce ulaşılamamasını yansıtmaktaydı. Sonuç olarak, bu ek değişkenlerin bağımsız etkileri maskelendi ve Model 1, en güvenilir bağımsız prognostik faktörleri sunan model olarak kabul edildi. Cox Regresyon analizinin detaylı sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. CALLY indeksi ve DIPSS/DIPSS+ temel bileşenleri için Cox regresyon analizi

		HR (%95 GA)	p (HR)	p (Model)
Model 1				0.001
CALLY indeksi	≤ 0.78			
	>0.78	1.359 (0.569-3.245)	.490	
DIPSS+	Düşük			
	Orta-1	3.615 (0.414-31.574)	.245	
	Orta-2	3.995 (0.825-19.338)	.085	
	Yüksek	14.812 (2.817-77.889)	.001	
Yaş	≤ 65			
	>65	4.634 (1.711-12.546)	.003	
Model 2				0.001
CALLY indeksi	≤ 0.78			
	>0.78	1.328 (0.550-3.201)	.528	
DIPSS+	Düşük			
	Orta-1	4.257 (0.465-38.994)	.200	
	Orta-2	5.392 (0.882-32.973)	.068	
	Yüksek	24.832 (2.424-251.316)	.007	
Yaş	≤ 65			
	>65	5.093 (1.836-14.129)	.002	
Hemoglobin	≤ 10 g/dL			
	>10 g/dL	0.640 (0.158-2.589)	.532	
Model 3				0.003
CALLY indeksi	≤ 0.78			
	>0.78	1.322 (0.545-3.207)	.536	

Tablo 3. CALLY indeksi ve DIPSS/DIPSS+ temel bileşenleri için Cox regresyon analizi (devamı)

		HR (%95 GA)	p (HR)	p (Model)
DIPSS+	Düşük			
	Orta-1	4.360 (0.440-43.217)	.208	
	Orta-2	5.644 (0.662-48.111)	.113	
	Yüksek	26.638 (1.438-493.378)	.028	
Yaş	≤65			
	>65	5.188 (1.688-15.946)	.004	
Transfüzyon bağımlılığı	Yok			
	Var	1.069 (0.198-5.757)	.938	
Hemoglobin	≤10 g/dL			
	>10 g/dL	0.647 (0.157-2.670)	.547	

GA: Güven aralığı, HR: Hazard oranı, CALLY: C-reaktif protein-albumin-lenfosit, DIPSS: Dinamik uluslararası prognostik puanlama sistemi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

CALLY indeksi, son yıllarda onkoloji ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok klinik alanda düşük maliyetli, erişilebilir ve entegre bir biyobelirteç olarak dikkat çekmektedir. Karaciğer, kolorektal ve özofagus kanserlerinde sağkalım öngörüsü, nüks riski ve cerrahi sonuçlarla anlamlı ilişkiler göstermiştir (14-17). Kardiyoloji alanında, akut koroner sendromlarda ve kalp yetmezliğinde hem kısa hem de uzun dönem mortaliteyi tahmin etmede kullanılabilirliği bildirilmiştir (13,18,19). Bunun yanında, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inme, siroz ve ülseratif kolit gibi sistemik hastalıklarda da prognostik değeri ortaya konmuştur (20-26,41,42). Bu bulgular, CALLY indeksinin enflamasyon, bağışıklık ve beslenme durumunu yansıtan bütüncül yapısıyla, kişiselleştirilmiş hasta yönetiminde rehberlik potansiyeli taşıyan basit ama etkili bir araç olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, literatürde hematolojik malignitelerde CALLY indeksinin prognostik değerinin ilk kez araştırıldığı çalışma olma özelliği taşımaktadır. Daha önce onkoloji ve kardiyovasküler hastalıklarda incelenen CALLY indeksi, hematolojik hastalıklarda ilk defa bu çalışmada ele alınmış olup, bu yeni uygulama ile indeksin PMF gibi kompleks inflamatuvar ve immün yanıtların ön planda olduğu hastalıklarda prognostik potansiyelinin değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

Gerçek dünya verileri, PMF hastalarının yaklaşık %40'ının hala yanlış bir risk tanımı aldığını ve vakaların üçte birinin hiç sınıflandırılmadığını göstermektedir (43). DIPSS kolay ve hızlı hesaplanabilse de, kemik iliği fibrozis derecesi ve miyeloid gen varyantları gibi önemli verilerin elde edilmesi zaman almaktadır. Ayrıca, PMF'de "dry tap" sıklığının yüksek olması, sitogenetik tabanlı modeller için ana sınırlamayı teşkil etmektedir. Klinik pratikte birden fazla skorun aynı anda hesaplanması, mortalite tahminlerinde çelişkili sonuçlara yol açabilmekte ve bu tür durumlarda hastanın yakın takibi önerilmektedir (9). Ayrıca komorbiditelerin

geleneksel modellere dahil edilme girişimleri yapılmış ancak sonuçlar henüz kesin değildir (44,45). Bu çalışmada, CALLY indeksinin PMF hastalarında prognostik değeri incelenmiştir. Bu durum, geleneksel evreleme yöntemlerine göre gelişmiş öngörü doğruluğu sunduğu belirtilen CALLY indeksi gibi yeni biyobelirteçlerin önemini vurgulamaktadır. Bulgularımıza göre CALLY indeksi, tüm hasta grubunda OS anlamlı düzeyde öngöremese de, transfüzyon bağımlı ve tromboz varlığı olan alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı OS farklılıkları göstermiştir. Bu durum, CALLY indeksinin özellikle inflamasyon, immün cevap ve beslenme durumunun klinik seyri daha fazla etkilediği alt gruplarda prognostik değer taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Anemi, PMF'nin temel klinik özelliklerinden biridir ve tanı anında hastaların üçte birinden fazlasında görülmektedir (46). Zamanla neredeyse tüm PMF hastaları anemik hale gelmekte olup, tanıdan sonraki bir yıl içinde hastaların yaklaşık yarısı ES transfüzyonuna ihtiyaç duymaktadır (46). Hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması, PMF'de olumsuz prognostik bir gösterge olarak kabul edilmekle birlikte, her derecedeki anemi sağkalımı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (46). Anemi ve transfüzyon bağımlılığı, OS için önde gelen negatif prognostik faktörler arasında yer almaktadır (46,47). Dahası, transfüzyon bağımlı hastaların, transfüzyon bağımsız hastalara göre sadece daha kısa sağkalıma sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşam kalitelerinin de önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (48). Bu durum, transfüzyon bağımlılığının sadece sağkalım üzerinde değil, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesi ve semptom yükü üzerinde de önemli bir etkisi olduğunu pekiştirmektedir (48). Mevcut çalışmada, transfüzyon bağımlı hastalarda CALLY indeksi anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur; bu durum, bu hastalarda altta yatan inflamasyon, immün yetmezlik ve beslenme bozukluğu gibi sistemik bozuklukların daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, CALLY indeksine göre bu gruptaki OS farkının istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, bu

alt grubun prognozunun CALLY dışındaki diğer güçlü prognostik faktörler tarafından daha baskın bir şekilde belirlendiği şeklinde yorumlanabilir. Özellikle, hemoglobin düzeyinin 10 g/dL'nin altında olması ve transfüzyon bağımlılığı gibi geleneksel olarak çok güçlü olumsuz prognostik faktörlerin varlığı, düşük CALLY indeksinin tek başına OS'yi öngörme yeteneğini gölgelemiş olabilir. Başka bir deyişle, bu faktörlerin sağkalım üzerindeki ağırlığı o kadar yüksektir ki, CALLY indeksinin yansıttığı sistemik enflamasyon ve beslenme durumu, bu güçlü hematolojik risk faktörlerinin sonuçlarını anlamlı bir fark oluşturacak şekilde değiştirememektedir. Buna ek olarak, bu gözlemsel çalışmanın sınırlı hasta sayısı ve retrospektif yapısı, CALLY indeksinin bu alt gruptaki potansiyel OS farkını istatistiksel anlamlılığa taşıyamamış olmasına yol açmış olabilir. Bu nedenle, CALLY indeksinin transfüzyon bağımlılığını yordamada bir belirteç olarak kullanılabilirliği dikkate değer olsa da, bu hasta grubunda sağkalım üzerine doğrudan etkisini ortaya koymak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Miyeloproliferatif neoplazma klinik seyrinde tromboz, hastalığın ilk belirtisi olarak önemli bir yer tutar; nitekim vakaların yaklaşık %20'sinde, MPN tanısından önce tromboz ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır (49,50). Takip sürecinde ise tromboz riski, polisitemia vera hastalarında esaslı trombositemi (ET) ve PMF hastalarına kıyasla daha yüksek seyretmekte, insidans oranı hasta-yılı başına sırasıyla %3.5 ve %2.5 olarak bildirilmektedir (49,50). Miyeloproliferatif neoplazma doğal seyrinde kronik ve sistemik enflamasyon durumunun vasküler komplikasyonların (tromboz dahil) gelişiminde ve hastalığın ilerlemesinde kritik bir rol oynadığı belirtilmektedir (51). Ayrıca trombozu olan MPN hastalarının, trombozu olmayan hastalara göre daha yüksek Miyeloproliferatif Neoplazm Semptom Değerlendirme Toplam Semptom Skoru (MPN-SAF TSS)'na sahip olduğu gösterilmiştir (52). Bu durum, trombozun hastaların yaşam kalitesi ve semptom yükü üzerinde de önemli bir etkisi olduğunu pekiştirmektedir. Bu nedenle, düşük bir CALLY indeksi, PMF hastalarında görülen ve trombotik olaylara yol açan altta yatan sistemik enflamasyonun, kötüleşen beslenme durumunun ve zayıflayan bağışıklık yanıtının bir göstergesi olabilir. Tromboz öyküsü olan hastalarda bu sistemik dengesizliklerin daha belirgin olması, CALLY indeksinin prognostik gücünü bu alt grupta artırmış olabilir. Bu bulgu, CALLY'nin vasküler komplikasyonlar açısından risk altındaki hastaları tanımlamada yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

C-reaktif protein-albümin-lenfosit indeksinin tüm kohortta OS anlamlı düzeyde öngörememesi, PMF'nin heterojen doğası ve sınırlı hasta sayısı ile ilişkili olabilir. Ayrıca CALLY'nin bileşenleri olan CRP, albümin ve lenfosit sayısı; enfeksiyonlar, eşlik eden hastalıklar ve ilaç tedavileri

gibi birçok dış faktörden etkilenebilir. Bu nedenle, bu biyobelirtecin sınırlı yansıtıcılığı OS tahmininde etkili olabilir. PMF gibi kronik ve sistemik enflamasyonun ön planda olduğu hastalıklarda bu tür indekslerin rolünün daha netleştirilmesi önemlidir. Mevcut çalışmamız, hematolojik malignitelerde CALLY'nin potansiyel rolüne ışık tutmakla birlikte, bu bulguların daha geniş hasta serileriyle doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle tek merkezli ve retrospektif bir tasarıma sahip olması, örneklemenin sınırlı olması ve bazı moleküler verilerin eksikliği, genelleştirilebilirliği kısıtlamaktadır. Ayrıca CALLY indeksinin sadece tanı anındaki değeri değerlendirilmiş, zaman içindeki değişimi analiz edilmemiştir. Bu durum, zamanla değişebilecek inflamatuvar ya da beslenme durumlarının etkisini yansıtmamaktadır.

Bu çalışma CALLY indeksinin PMF hastalarında belirli alt gruplarda (özellikle tromboz öyküsü olan hastalarda) sağkalım farklılıklarını yansıtmaya potansiyeli olduğunu ve transfüzyon bağımlı hastalarda daha düşük CALLY indeksi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak bu bulguların geçerliliğinin artırılması için prospektif, çok merkezli ve daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca CALLY'nin mevcut prognostik modellerle entegre değerlendirilmesi, hasta yönetiminde daha güçlü çıkarımlara olanak tanıyabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 03.07.2025, Karar no: 11/26).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin yazımı: Tüm yazarlar; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

- Mora B, Bucelli C, Cattaneo D, Bellani V, Versino F, Barbullushi K, et al. Prognostic and Predictive Models in Myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2024;19(5):223-35. <https://doi.org/10.1007/s11899-024-00739-6>
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895-901. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115(9):1703-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837>
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S. DIPSS plus: A refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29(4):392-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2446>
- Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36(4):310-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4886>
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1769-70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9867>
- Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 2018;32(7):1631-42. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0107-z>
- Network NCC. Myeloproliferative neoplasms. Erişim adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf Erişim tarihi: 21.02.2025).
- Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. *Blood* 2023;141(16):1954-70. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017423>
- Coltro G, Mannelli F, Loscocco GG, Mannarelli C, Rotunno G, Macari C, et al. Differential prognostic impact of cytopenic phenotype in prefibrotic vs overt primary myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2022;12(8):116. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00713-6>
- Xu Z, Chen C, Zhao J, Li C, Zang B, Xiong X. The CALLY Index as a Predictive Tool for Postoperative Pneumonia in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *J Inflamm Res* 2025;18:5463-75. <https://doi.org/10.2147/JIR.S517074>
- Wu B, Liu J, Shao C, Yu D, Liao J. Integrating inflammation, nutrition, and immunity: the CALLY index as a prognostic tool in digestive system cancers - a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2025;25(1):672. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14074-3>
- Güven B, Deniz MF, Geylan NA, Kültürsay B, Dönmez A, Bulat Z, et al. A novel indicator of all-cause mortality in acute coronary syndrome: the CALLY index. *Biomark Med* 2025;19(8):287-94. <https://doi.org/10.1080/17520363.2025.2483159>
- Furukawa S, Hiraki M, Kimura N, Kohya N, Sakai M, Ikubo A, et al. The potential of the C-Reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index as a prognostic biomarker in colorectal cancer. *Cancer Diagn Progn* 2025;5(3):370-7. <https://doi.org/10.21873/cdp.10449>
- Meng P, Gu T, Xu J, Huang H, Jin H, Wang Y, et al. Pretreatment CALLY index as promising novel biomarker in the prediction of surgical and oncological outcomes in esophageal cancer: a multi-center retrospective cohort study. *Front Immunol* 2025;16:1605067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1605067>
- Acar C, Yüksel HÇ, Şahin G, Açar FP, Gunenc D, Karaca B. Prognostic utility of the CALLY index in metastatic melanoma: building a nomogram for Patients on Anti-PD-1 therapy. *Clin Transl Oncol* 2025. <https://doi.org/10.1007/s12094-025-03888-z>
- Lang SQ, Kong JJ, Li GB, Liu J. Prognostic value of CRP-albumin-lymphocyte index in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after radical resection. *Front Med (Lausanne)* 2025;12:1543665. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1543665>
- Han D, Wu L, Zhou H, Xue Y, He S, Ma Z, et al. Associations of the C-reactive protein-albumin-lymphocyte index with all-cause and cardiovascular mortality among individuals with cardiovascular disease: evidence from the NHANES 2001-2010. *BMC Cardiovasc Disord* 2025;25(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04596-w>
- Yang B, Zou J, Zhou R, Wang A, Hu Y, Wang J. CALLY Index as a Comprehensive Biomarker for Heart Failure Risk: Findings from NHANES 1999-2010. *Research Square* 2025 (Pre-print). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5909196/v1>
- Fu S, Chen Z, Wu H. Association between CRP-Albumin-Lymphocyte (CALLY) index and Asthma-COPD overlap: analysis of NHANES 2015-2018 data. *BMC Pulm Med* 2025;25(1):257. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03705-x>
- Zhou J, Du W, Huang H, Chen Y, Chen L, Zheng M. Association of CALLY index and CLR with COPD risk in middle-aged and older Americans: evidence from NHANES 2017-2020. *Front Med (Lausanne)* 2025;12:1535415. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1535415>
- Ding Y, Liu Y, Yu J, Cai C, Fu L, Zhu J, et al. The association between the CALLY index and all-cause mortality in patients with COPD: Results from the cohort study of NHANES 2007-2010. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2025;20:159-69. <https://doi.org/10.2147/COPD.S485036>
- Fan X, Qing D, Zhao J, Luo Y, Li X, Tan W, et al. The relationship between CALLY index and stroke in hypertensive patients: insights from NHANES. *Front Nutr* 2025;12:1592641. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1592641>
- Pan Y, Liu Z, Tu R, Feng X, Yu F, Wei M, et al. The value of the CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in acute ischemic stroke. *Sci Rep* 2025;15(1):13672. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97538-7>
- Lu Y, Zhu X, Xu Y, Li Y, Dai Q, Chang X. Lower CALLY index levels indicate higher poor functional outcome risk in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy. *Front Aging Neurosci* 2025;17:1587861. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1587861>
- Chen Y, Liu M, Zhang Y, Yang X, Yue M, Chen X, et al. Association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte index and stroke: an NHANES analysis (1999-2010). *Front Neurol* 2025;16:1548666. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1548666>

27. Chen D, Ma Y, Li J, Wen L, Liu L, Su J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) in patients with digestive system neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2025;23(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12957-025-03779-1>
28. Shiraishi T, Nonaka T, Tominaga T, Takamura Y, Oishi K, Hashimoto S, et al. The C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index is a useful predictor of postoperative complications in patients with a colonic stent for obstructive colorectal cancer: a Japanese multicenter study. *Surg Today* 2025;55(4):502-9. <https://doi.org/10.1007/s00595-024-02924-9>
29. Hu T, Wang T, Luo X, Hu Z. Association between the C-reactive protein-albumin-lymphocyte index and all-cause mortality in Chinese older adults: a national cohort study based on CLHLS from 2014 to 2018. *Front Nutr* 2025;12:1575470. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1575470>
30. Li Y, Wei Q, Ke X, Xu Y, Xu B, Zhang K, et al. Higher CALLY index levels indicate lower sarcopenia risk among middle-aged and elderly community residents as well as hospitalized patients. *Sci Rep* 2024;14(1):24591. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75164-z>
31. Luo L, Li M, Xi Y, Hu J, Hu W. C-reactive protein-albumin-lymphocyte index as a feasible nutrition-immunity-inflammation marker of the outcome of all-cause and cardiovascular mortality in elderly. *Clin Nutr ESPEN* 2024;63:346-53. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.06.054>
32. Huang J, Hao J, Luo H, Chen L, Luo H, Liu H, et al. Construction of a C-reactive protein-albumin-lymphocyte index-based prediction model for all-cause mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Ren Fail* 2025;47(1):2444396. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2444396>
33. Huang D, Wu H, Huang Y. Novel indicator for erectile dysfunction: the CALLY index, evidence from data of NHANES 2001-2004. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025;16:1527506. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1527506>
34. Yang J, Du Y, Guo J. The negative association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index and kidney stone: a cross sectional study. *Research Square* 2025 (Pre-print). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5865840/v1>
35. Zhang J, Lin Y, Zeng J, Luo G, Liao P, Chen Q, et al. The C-reactive protein (CRP)-albumin-lymphocyte (CALLY) index exhibits an L-shaped association with all-cause mortality in rheumatoid arthritis patients: a retrospective cohort study. *BMC Rheumatol* 2025;9(1):47. <https://doi.org/10.1186/s41927-025-00499-7>
36. Kılıç Ö, Tecer D, Canbağ M, Kaya MN, Çınar M, Yılmaz S. Immune nutrition indices are associated with disease activity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Biomark Med* 2024;18(24):1093-102. <https://doi.org/10.1080/17520363.2024.2430942>
37. Hu W, Yuan Q, Hu J, Li M, Xi Y, Luo L. The association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte index and depression in adults with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study from NHANES. *Psychoneuroendocrinol* 2025;176:107442. <https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2025.107442>
38. Wu L, Han D, Xue Y, He S, Ma Z, Su S, et al. Association between the C-reactive protein-albumin-lymphocyte index and metabolic syndrome: evidence from the 2003-2010 national health and nutrition examination survey. *Diabetol Metab Syndr* 2025;17(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01609-8>
39. Li P, Chen F, Li L, Wu J. The association between the C-reactive protein-to-albumin-to-lymphocyte index and retinopathy: insights from a population-based study. *Front Nutr* 2025;12:1552020. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1552020>
40. Khoury JD, Solary E, Abba O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
41. Yıldız G, Bedel C, Zortuk O, Selvi F. CALLY index, but not HALP score, is associated with mortality in cirrhosis patients. *Revista Română de Medicină de Laborator* 2025;33(1):29-34. <https://doi.org/10.2478/rmlm-2025-0007>
42. Su K, Xiao S, Wang M, Wang K, Fan Q, Sha S, et al. Predictive Value of albumin to fibrinogen ratio and CALLY index for diagnosis of ulcerative colitis and mucosal healing after vedolizumab treatment. *J Inflamm Res* 2025;18:589-600. <https://doi.org/10.2147/JIR.S500600>
43. Verstovsek S, Yu J, Kish JK, Paranagama D, Kaufman J, Myerscough C, et al. Real-world risk assessment and treatment initiation among patients with myelofibrosis at community oncology practices in the United States. *Ann Hematol* 2020;99(11):2555-64. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04055-w>
44. Bankar A, Alibhai S, Smith E, Yang D, Malik S, Cheung V, et al. Association of frailty with clinical outcomes in myelofibrosis: a retrospective cohort study. *Br J Haematol* 2021;194(3):557-67. <https://doi.org/10.1111/bjh.17617>
45. Sochacki AL, Bejan CA, Zhao S, Patel A, Kishtagari A, Spaulding TP, et al. Patient-specific comorbidities as prognostic variables for survival in myelofibrosis. *Blood Adv* 2023;7(5):756-67. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006318>
46. Gerds AT, Tkacz J, Moore-Schiltz L, Schinkel J, Phiri K, Liu T, et al. Evaluating estimated health care resource utilization and costs in patients with myelofibrosis based on transfusion status and anemia severity: A retrospective analysis of the Medicare Fee-For-Service claims data. *J Manag Care Spec Pharm* 2024;30(12):1395-404. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.24050>
47. Elena C, Passamonti F, Rumi E, Malcovati L, Arcaini L, Boveri E, et al. Red blood cell transfusion-dependency implies a poor survival in primary myelofibrosis irrespective of IPSS and DIPSS. *Haematologica* 2011;96(1):167-70. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.031831>
48. Mesa R, Palandri F, Verstovsek S, Masarova L, Harrison C, Mazerolle F, et al. Impact of transfusion burden on health-related quality of life (HRQOL) and functioning in patients with myelofibrosis (MF): Post hoc analysis of SIMPLIFY-1 (S1) and -2 (S2). *J Clin Oncol* 2023;41(16):7066. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7066
49. Barbui T, Carobbio A, De Stefano V. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms during cytoreductive and antithrombotic drug treatment. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6(1):e12657. <https://doi.org/10.1002/rth2.12657>
50. Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2021;137(16):2152-60. <https://doi.org/10.1182/blood.202008109>

51. Barbui T, Gavazzi A, Sciatti E, Finazzi MC, Ghirardi A, Carioli G, et al. Clonal hematopoiesis in myeloproliferative neoplasms confers a predisposition to both thrombosis and cancer. *Curr Hematol Malig Rep* 2023;18(4):105-12. <https://doi.org/10.1007/s11899-023-00697-5>
52. Ümit EG, Baysal M, Kırkızlar HO, Demir AM. Myeloproliferative neoplasm symptom assessment total symptom score (MPN-SAF TSS) in chronic myeloproliferative neoplasms with relation to genetic burden and thrombosis. *Turk J Haematol* 2024;41(3):175-81. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2024.2024.0011>