

## *Detecting the determinants of cardiac and hepatic iron overload in patients with thalassemia major using a generalized estimating equations method*

Amir-Hossein Hashemian<sup>1</sup>,  
Alireza Afshari-Safavi<sup>2</sup>,  
Mansour Rezaei<sup>1</sup>,  
Mehrdad Payandeh<sup>3</sup>,  
Mohammad-Reza Golpayegani<sup>4</sup>,  
Shirin Fallah-Pakdel<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>2</sup> MSc Student in Biostatistics, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>3</sup> Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Internal, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>5</sup> Nurse, Thalassemia Center, Dr. Mohammad Kermanshahi Hospital, Kermanshah, Iran

(Received June 5, 2013; Accepted December 18, 2013)

### **Abstract**

**Background and purpose:** The diagnosis of iron overload in various organs such as heart and liver in patients with blood-transfusion-dependent thalassemia can greatly improve their quality of life. In this study, we investigated the relationship of T2\*-weighted magnetic resonance imaging (MRIT2\*) of heart and liver with ferritin levels; also assessed the factors affecting iron overload using generalized estimation equations (GEE).

**Materials and methods:** 53 patients with thalassemia major in Dr. Mohamed Kermanshahi hospital, Kermanshah, Iran, during 2011-12 were enrolled. To investigate the relationship of MRIT2\* of heart and liver with serum ferritin levels in addition to linear models, quadratic, exponential and logarithmic data were fitted well. To identify factors influencing iron overload, generalized estimation equations was used.

**Results:** Exponential model was more appropriate to describe the relationship of serum ferritin levels with MRIT2\* of heart ( $R^2 = 0.170$ ) and quadratic model was more appropriate for liver ( $R^2 = 0.277$ ). Generalized estimation equations model showed that ferritin level ( $P < 0.001$ ), splenectomy status ( $P < 0.001$ ), desferal ( $P < 0.001$ ), and osveral ( $P < 0.001$ ) affected the iron overload.

**Conclusion:** Using generalized estimation equations model for longitudinal studies and studies of correlation between response variables is more reliable and needs smaller sample.

**Keywords:** Thalassemia, iron overload, magnetic resonance imaging, ferritin level, generalized estimating equations

# تعیین عوامل مؤثر بر اضافه بار آهن قلب و کبد در بیماران تالاسمی ماژور با بهره از معادلات بر آوردگر تعمیم یافته

امیرحسین هاشمیان<sup>۱</sup>

علیرضا افشاری صفوی<sup>۲</sup>

منصور رضایی<sup>۱</sup>

مهرداد پاینده<sup>۳</sup>

محمد رضا گلپایگانی<sup>۴</sup>

شیرین فلاح پاکدل<sup>۵</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** تشخیص به موقع اضافه بار آهن در اعضای مختلفی چون قلب و کبد می تواند کیفیت زندگی بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون را تا حد زیادی بهبود بخشد. این مطالعه با هدف بررسی رابطه میان \*MRIT<sub>T2</sub> (T2\*-weighted magnetic resonance imaging) قلب و کبد و سطح فریتین و نیز سنجش عوامل مؤثر بر اضافه بار آهن با استفاده از روش معادلات بر آوردگر تعمیم یافته انجام گردید.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه تعداد ۵۳ نفر از بیماران تالاسمی ماژور بیمارستان دکتر محمد کرمانشاهی در سال های ۹۲-۱۳۹۱ مورد بررسی قرار گرفتند. به منظور بررسی رابطه میان \*MRIT<sub>T2</sub> قلب، کبد و سطح فریتین علاوه بر مدل خطی، مدل های درجه دو، نمایی و لگاریتمی نیز به داده ها برازش داده شد. همچنین به منظور شناسایی عوامل مؤثر بر اضافه بار آهن از روش معادلات بر آوردگر تعمیم یافته استفاده گردید.

**یافته ها:** مدل نمایی، مدل مناسب تری برای بیان رابطه میان \*MRIT<sub>T2</sub> قلب و سطح فریتین ( $R^2 = 0/170$ ) و مدل درجه دو نیز مدل بهتری برای بیان رابطه میان \*MRIT<sub>T2</sub> کبد و سطح فریتین ( $R^2 = 0/277$ ) می باشد. برازش مدل روش معادلات بر آوردگر تعمیم یافته نشان داد، سطح فریتین ( $P < 0/001$ )، وضعیت اسپلنکتومی ( $P < 0/001$ )، داروی دسفرال ( $P < 0/001$ ) و همچنین داروی اوسورال ( $P < 0/001$ ) رابطه معنی داری را با اضافه بار آهن بدن دارند.

**استنتاج:** استفاده از مدل های معادلات بر آوردگر تعمیم یافته در مطالعات طولی و مطالعاتی که ماهیت همبستگی میان متغیرهای پاسخ در آن وجود دارد، ضمن نیاز به حجم نمونه کمتر، قابلیت اعتماد بیشتری نیز به دنبال خواهد داشت.

**واژه های کلیدی:** تالاسمی، اضافه بار آهن، \*MRIT<sub>T2</sub>، سطح فریتین، معادلات بر آوردگر تعمیم یافته

## مقدمه

که به سه شکل مینور، اینترمدیا و ماژور روی می دهد (۲).  
تالاسمی ماژور یک اختلال هموگلوبین ارثی است که به واسطه نقص در زنجیره بتا گلوبین به وجود می آید و منجر به

تالاسمی رایج ترین اختلال ژنتیکی در دنیا محسوب می شود (۱). نوع بتای این بیماری شایع ترین نوع تالاسمی است

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد به شماره ۹۱۴۰۲ مصوب معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می باشد.

E-mail: alireza.afsharisafavi@gmail.com

**مؤلف مسئول:** علیرضا افشاری صفوی - کرمانشاه: دولت آباد، نیش بیمارستان فارابی، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی.

۱. استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. مرکز تحقیقات بیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۵. کارشناس پرستاری، مرکز تالاسمی، بیمارستان دکتر محمد کرمانشاهی، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۶/۳۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۹/۲۷

آزمی حاد می‌گردد (۳) که در صورت عدم تزریق خون، به نارسایی قلبی و مرگ در اوایل کودکی منجر می‌شود. اضافه بار آهن مسأله‌ای رایج در میان بیماران تالاسمی ماژور وابسته به تزریق خون می‌باشد (۴). تزریق دراز مدت خون منجر به اضافه بار آهن و توکسیسیتی و در نتیجه تخریب عضله قلب، کبد و یا غدد درون ریز می‌شود. مشکلات قلبی ۷۰-۵۰ درصد از علل مرگ و میر بیماران تالاسمی را تشکیل می‌دهند.

تجمع آهن در عضله قلب، منجر به آسیب و در نهایت سکنه می‌گردد (۳) که اگر درمان با شلات کننده‌ها به موقع شروع شود، کاردیومیوپاتی ناشی از آهن قابل برگشت است؛ اما اغلب دیر تشخیص داده می‌شود، چرا که علائم بالینی و یافته‌های اکوکاردیوگرافی دیر ظاهر می‌شود و از زمان شروع نارسایی قلب، پیش‌آگهی بیماران ضعیف می‌گردد (۵).

روش‌های مختلفی برای پیش‌بینی سکنه قلبی وجود دارد مانند سطح فریتین سرم، تراکم آهن کبد و اکوکاردیوگرافی عملکرد بطن چپ (۳). اگر چه فریتین سرم یکی از روش‌های ارزان و در دسترس برای ارزیابی اضافه بار آهن به شمار می‌رود، اما تنها یک درصد از کل ذخیره آهن را نشان می‌دهد و اندازه‌گیری آن تحت تأثیر التهابات و مشکلات کبدی است (۶).

آهن کبد جانشین مناسبی برای کل آهن بدن به حساب می‌آید که در سال‌های اخیر، به عنوان روشی برای نظارت بر درمان دفع آهن مورد استفاده قرار گرفته است (۴).

همچنین شاخص بار آهن کبد با بهره از روش تصویربرداری مغناطیسی (MRI یا Magnetic resonance imaging) امروزه در اکثر مراکز تالاسمی به عنوان یک روش معتبر استفاده می‌شود (۴). این روش یک روش غیر تهاجمی و آسان برای نشان دادن غلظت آهن در اعضای بدن است (۵).

امروزه این تصاویر را در بافت‌های قلب و غدد اندوکرین نیز می‌توان مورد بررسی قرار داد (۴). متغیرهای \*MRIT<sub>T2</sub> (T2\*-weighted magnetic resonance imaging) با نتایج بیوپسی از کبد و قلب ارتباط دارد و راهنمای درستی برای ارزیابی غیر تهاجمی از ذخیره آهن کبد و قلب می‌باشد (۵).

کلاتری و همکاران با مطالعه‌ای در خصوص بررسی رابطه میان \*MRIT<sub>T2</sub> قلب، کبد و سطح فریتین نشان دادند که میان

اضافه بار آهن قلب و کبد، بین سطح فریتین و اضافه بار آهن کبد و همچنین بین سطح فریتین و اضافه بار آهن قلب رابطه معنی‌داری وجود دارد (۵). مطالعه Christoforidis و همکاران نشان داد که بین اضافه بار آهن قلب و سطح فریتین رابطه معنی‌داری وجود ندارد (۷). همچنین در مطالعه Leung، بین اضافه بار آهن کبد و اضافه بار آهن قلب و همچنین بین سطح فریتین و اضافه بار آهن قلب رابطه‌ای مشاهده نشد (۸). در مطالعه Noetzli و همکاران بین اضافه بار آهن قلب و کبد رابطه معنی‌داری مشاهده نشد (۴).

از این رو، در مطالعه حاضر سعی شد ضمن بررسی رابطه میان \*MRIT<sub>T2</sub> قلب و کبد با سطح فریتین، عوامل مؤثر بر \*MRIT<sub>T2</sub> قلب و کبد با بهره از معادلات برآوردگر تصمیم یافته (GEE یا Generalized estimating equation) مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مقطعی بود و به صورت توصیفی تحلیلی انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه را بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که دارای پرونده در بخش تالاسمی بیمارستان دکتر محمد کرمانشاهی بودند، تشکیل می‌داد. برای این منظور کلیه ۵۳ بیمار (۳۲ مرد و ۲۱ زن) مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که دارای پرونده و سابقه آزمایش MRI در این مرکز بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

اطلاعات در چک لیست‌های از پیش تهیه شده که شامل دو قسمت اطلاعات دموگرافیک (سن و جنس) و اطلاعات بالینی (میزان \*MRIT<sub>T2</sub> قلب و کبد، داروهای شلات کننده، داروهای متفرقه، بیماری‌های زمینه‌ای، سوابق فامیلی، میانگین تعداد ترانسفوزن در سال، میزان سطح هموگلوبین هنگام آزمایش MRI، میزان سطح فریتین هنگام آزمایش MRI و وضعیت اسپلنکتومی) بود، جمع‌آوری گردید.

پس از تکمیل چک لیست‌ها و ورود اطلاعات به کامپیوتر، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) صورت

در سال‌های اخیر به منظور تحلیل داده‌های چند متغیره و همبسته توسط Zeger و Liang معرفی گردید (۱۱). این روش به بررسی رابطه مجموعه‌ای از متغیرهای پیش‌گو با ماتریسی از مشاهدات همبسته می‌پردازد. همبستگی در این مشاهدات یا به واسطه زمان است یا مکان. در این روش نیز مانند طرح اندازه‌های تکراری، به دلیل وجود همبستگی میان متغیرهای پاسخ، می‌توان با حجم نمونه کمتر به توانی برابر با سایر روش‌های مشابه دست پیدا کرد. اساس کار این روش بر پایه توزیع‌های حاشیه‌ای و در نتیجه، کار با ماتریس‌های همبستگی عملی است. بسته به نوع همبستگی میان متغیرهای پاسخ، این ماتریس‌ها حالات مختلفی می‌گیرند (۱۶-۱۲).

### یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۵۳ بیمار تالاسمی ماژور شامل ۲۱ نفر (۳۹/۶ درصد) زن و ۳۲ نفر (۶۰/۴ درصد) مرد مورد بررسی قرار گرفتند. متوسط سن بیماران  $4/94 \pm 21/02$  سال و متوسط مدت زمان ابتلا به بیماری  $4/57 \pm 16/14$  سال محاسبه گردید. اوسورال با  $43/4$  درصد و دسفرال با  $41/5$  درصد به عنوان بیشترین شلات کننده‌ها مورد استفاده قرار می‌گرفتند. میانگین تعداد دفعات تزریق خون در سال  $4/02 \pm 15/79$ ، متوسط سطح فریتین  $1156/14 \text{ mg/dl} \pm 1720/75$  به دست آمد. از این میان، تنها سه نفر (۵/۷ درصد) مبتلا به دیابت و دو نفر (۳/۸ درصد) مبتلا به هیپاتیت C بودند. همچنین ۱۲ نفر نیز دارای سابقه اسپلنکتومی بودند.

حداقل مقدار  $T_2^*$  قلب در بین این بیماران  $5/87 \text{ ms}$  و حداکثر آن  $45/77 \text{ ms}$  بود و در کل، میانگین این مشخصه  $10/93 \text{ ms} \pm 23/53$  برآورد گردید. همچنین حداقل و حداکثر مقدار  $T_2^*$  کبد به ترتیب برابر  $1/12 \text{ ms}$  و  $26/59 \text{ ms}$  و میانگین کلی آن  $5/48 \text{ ms} \pm 5/22$  به دست آمد. نتایج آزمون همبستگی Pearson نشان داد که بین اضافه بار آهن قلب و کبد ارتباط مستقیم و معنی‌داری وجود دارد ( $P = 0/003$ ). همچنین رابطه بین اضافه بار آهن قلب و سطح فریتین ( $P = 0/008$ ) و اضافه بار آهن کبد و سطح فریتین ( $P < 0/001$ ) معکوس و از لحاظ آماری معنی‌دار تشخیص داده شد. جدول شماره ۱ میزان این

پذیرفت. ابتدا به منظور دستیابی به یک دید کلی از مشاهدات و شناسایی نقاط پرت یا گمشده از آمار توصیفی ساده و نمودارهای آماری استفاده شد. مقادیر گمشده کمی با استفاده از روش رگرسیونی و مقادیر گمشده کیفی به روش جانهای چندگانه (Multiple imputation) برآورد و جانشین شدند. به منظور بررسی عوامل مؤثر بر اضافه بار آهن از روش معادلات برآوردگر تعمیم یافته و همچنین جهت یکسان‌سازی مقیاس  $MRIT_2^*$  قلب و کبد، از مقادیر طبیعی استاندارد شده آن‌ها استفاده شد. جهت بررسی رابطه خطی میان  $MRIT_2^*$  قلب، کبد و سطح فریتین ابتدا از ضریب همبستگی Pearson و به منظور بررسی روابط درجه دو، نمایی و لگاریتمی نیز از رگرسیون غیر خطی استفاده گردید.

بیش از پنجاه سال است که تشدید مغناطیسی هسته‌ای ( $MRIT_2^*$ )، به عنوان یک تکنیک تجزیه شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرد و امروزه، اساس یک روش تصویربرداری است که به آن MRI می‌گویند (۹).

استفاده از MRI به عنوان یک روش غیرتهاجمی و معتبر در اندازه‌گیری بار آهن به حساب می‌آید (۵، ۲). پیشرفت‌های اخیر در زمینه روش MRI امکان ارزیابی اضافه بار آهن بافت‌های مختلف بدن از جمله قلب را بسیار دقیق‌تر و حساس‌تر از سطح فریتین فراهم آورده است (۳). در MRI، کمیت  $T_2^*$  زمان آسایش عرضی پروتون‌ها است که به خصوصیات ذاتی بافت (برهم‌کنش اسپین-اسپین) بستگی دارد. کمیت دیگری به اسم  $T_2^*$  نیز وجود دارد که علاوه بر خصوصیات ذاتی بافت، به غیر یکنواختی یا گرادیان میدان مغناطیسی وابسته است و مقدار آن همیشه کمتر از  $T_2^*$  می‌باشد (۹).

میزان بار آهن قلب را می‌توان با استفاده از روش‌های اسپین اکو ( $T_2$ ) و گرادیان اکو ( $T_2^*$ ) اندازه‌گیری کرد. مقادیر متغیرهای آسایش  $T_2$  و  $T_2^*$  در تعیین بار آهن قلب در بیماران تالاسمی مورد استفاده قرار می‌گیرند. با افزایش زمان اکوی تصاویر، اندازه گرادیان اکو از نظر شدت سیگنال کاهش می‌یابد. این میزان کاهش در به تصویر کشیدن میزان تراکم آهن کمک می‌کند (۱۰).

معادلات برآوردگر تعمیم یافته، یکی از روش‌هایی است که

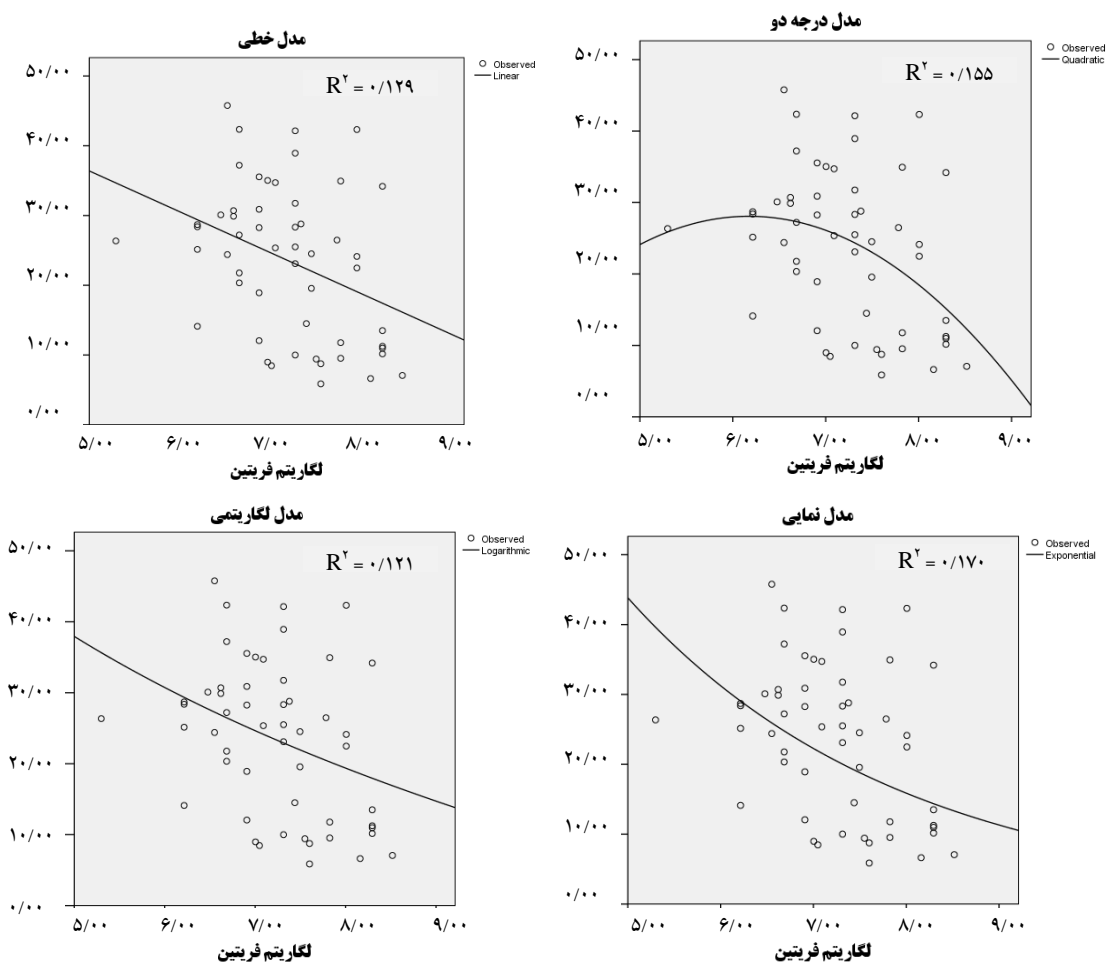
همبستگی و نتایج این آزمون را نشان می دهد.

مقایسه ضرایب تعیین چهار مدل خطی، درجه دو، لگاریتمی و نمایی جهت بررسی رابطه میان سطح فریتین و MRI T<sub>2</sub>\* قلب و کبد نشان می دهد که مدل نمایی، برازش بهتری را نسبت به سایر مدل ها به روی داده ها داشته است (نمودارهای شماره ۱ و ۲).

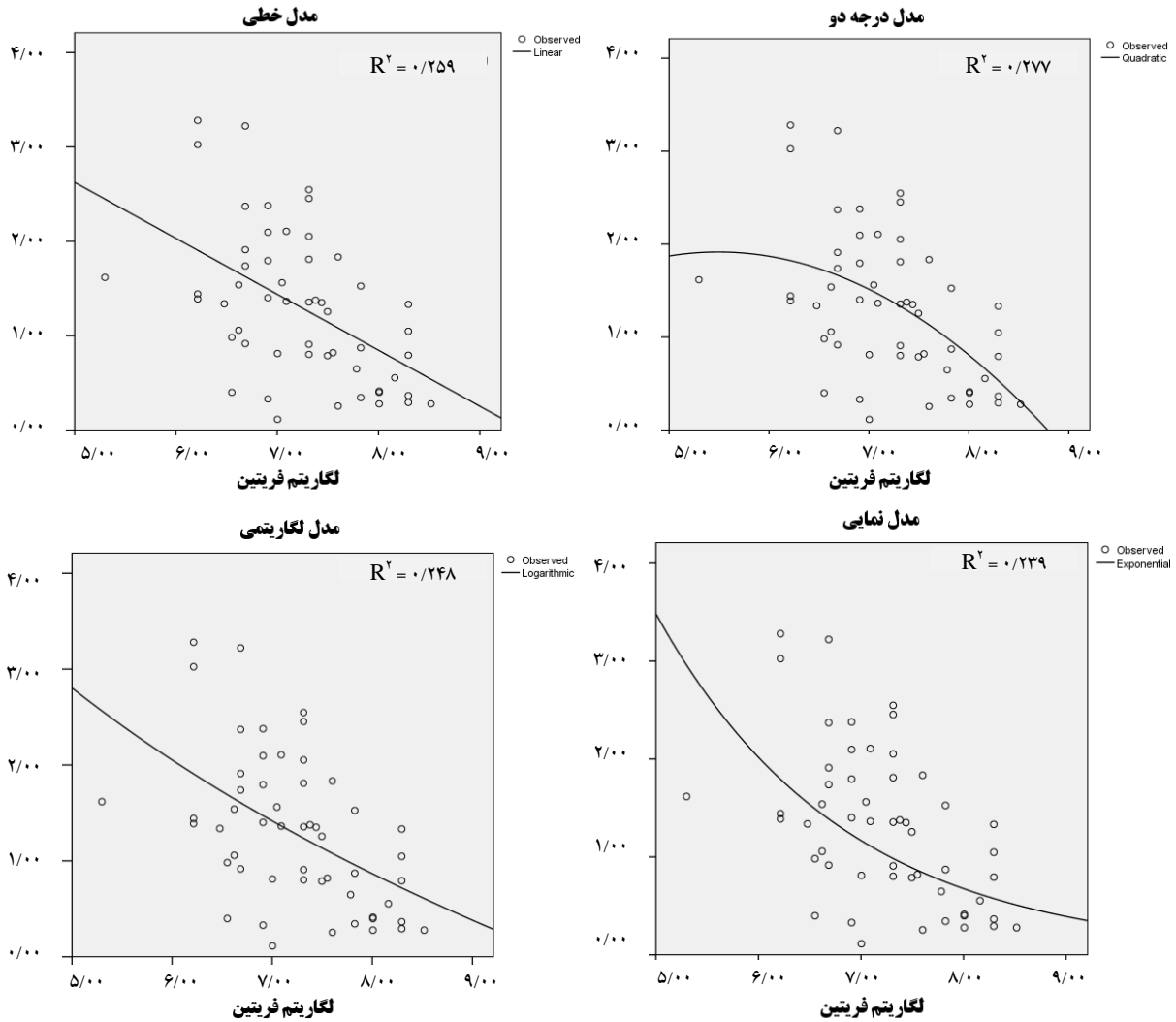
با توجه به همبستگی مشاهده شده میان T<sub>2</sub>\* قلب و کبد، مدل GEE به منظور شناسایی عوامل مؤثر بر اضافه بار آهن بدن به داده ها برازش داده شد. در این مدل، سطح فریتین ( $P < 0/001$ )، وضعیت اسپلنکتومی ( $P < 0/001$ )، داروی دسفرال ( $P < 0/001$ ) و همچنین داروی اوسورال ( $P < 0/001$ ) رابطه معنی داری را با اضافه بار آهن بدن نشان دادند (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: ضریب همبستگی Pearson

سطح فریتین (mg/l)	MRI T <sub>2</sub> * قلب (ms)	MRI T <sub>2</sub> * کبد (ms)	همبستگی Pearson	P
۱/۰۰۰	-۰/۳۵۹	-۰/۵۰۹	همبستگی Pearson	< ۰/۰۰۱
۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۴۰۳	همبستگی Pearson	۰/۰۰۳
-۰/۳۵۹	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰	همبستگی Pearson	< ۰/۰۰۱
۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۴۰۳	همبستگی Pearson	۰/۰۰۳
-۰/۳۵۹	-۰/۵۰۹	-۰/۵۰۹	همبستگی Pearson	< ۰/۰۰۱
۰/۰۰۸	۰/۰۰۳	۰/۴۰۳	همبستگی Pearson	۰/۰۰۳



نمودار شماره ۱: بررسی روابط خطی، درجه دو، نمایی و لگاریتمی میان MRI T<sub>2</sub>\* قلب و سطح فریتین



نمودار شماره ۲: بررسی روابط خطی، درجه دو، نمایی و لگاریتمی میان  $T_2^*$  MRI کبد و سطح فریتین

## بحث

سنجش بار آهن با بهره از روش  $MRIT_2^*$  به دلیل غیر تهاجمی و ایمن بودن و ارزیابی دقیق بار آهن اعضای خاص، پتانسیل لازم برای تبدیل شدن به روش برتر را دارد (۶). اندازه گیری بار آهن از طریق اکوکاردیوگرافی کم دقت (۱۷) و از طریق بیوپسی، تهاجمی (۶) و پرهزینه است. این مطالعه نشان داد میان اضافه بار آهن قلب و کبد ارتباط مستقیم و معنی داری وجود دارد که با نتایج مطالعه کلاتتری و همکاران همخوانی داشت (۵). در حالی که در مطالعه Noetzli و همکاران ارتباطی بین این دو متغیر دیده نشد (۴). همچنین Bayraktaroglu و همکاران ارتباط معکوس و معنی داری بین  $T_2^*$  قلب و کبد به دست آوردند (۳). همچنین بررسی

جدول شماره ۲: برازش مدل GEE

متغیرهای پیش گو	ضرایب رگرسیونی	انحراف معیار	P
جنسیت			
زن	۰/۰۳۱	۰/۰۸۲	۰/۷۰۷
مرد	-	-	-
اسپلنکتومی			
منفی	۰/۳۸۴	۰/۰۱۲	< ۰/۰۰۱
مثبت	-	-	-
دسفرال	-۰/۷۷۷	۰/۰۸۶	< ۰/۰۰۱
نوع دارو			
اوسورال	-۰/۳۶۴	۰/۰۵۲	< ۰/۰۰۱
Exjade	-	-	-
ترانسفیوژن	-۰/۰۰۳	۰/۰۱۵	۰/۸۴۳
هموگلوبین	-۰/۱۳۳	۰/۱۸۷	۰/۴۷۷
سطح فریتین	۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
مدت زمان ابتلا	-۰/۰۱۷	۰/۰۱۶	۰/۲۷۱

GEE: Generalized estimating equation

همبستگی خطی بین سطح فریتین و اضافه بار آهن قلب و کبد، ارتباط معکوس و معنی داری را نشان داد.

در این مطالعه سعی شد علاوه بر مدل‌های خطی، برای اولین بار این رابطه از منظر مدل‌های نمایی، درجه دو و لگاریتمی نیز بررسی گردد. بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، مدل نمایی در رابطه میان اضافه بار آهن قلب و سطح فریتین برازش بهتری را به روی داده‌ها ارائه نمود؛ در حالی که ارتباط میان اضافه بار آهن کبد و سطح فریتین به فرم درجه دو نزدیک تر بود. به عبارت دیگر، ارتباط بین سطح فریتین و  $T_2^*$  قلب و کبد بیشتر به یک رابطه غیر خطی نزدیک است تا یک رابطه خطی و این می‌تواند یکی از دلایل نیافتن رابطه بین سطح فریتین و اضافه بار آهن قلب و کبد در مطالعات Anderson و همکاران (۱۸) و نیز Di Tucci و همکاران (۱۹) باشد.

اگر چه تمام روابط مورد بررسی در این مطالعه معنی دار بود، اما این ارتباط چندان قوی و در خور توجه نبود؛ بدین معنی که عوامل دیگری به غیر از سطح فریتین روی اضافه بار آهن مؤثر می‌باشد. بنابراین، به منظور شناسایی دیگر عوامل مؤثر بر اضافه بار آهن و با توجه به وجود همبستگی میان مقادیر  $T_2^*$  قلب و  $T_2^*$  کبد در این مطالعه از روش GEE استفاده شد. زایری و همکاران نیز از این روش به منظور بررسی وضعیت پریدنتال دانش آموزان ۱۹-۱۵ سال تهرانی استفاده کردند. مطالعه آن‌ها نشان داد که روش GEE برازش مناسب تری نسبت به حداکثر درست‌نمایی ارائه می‌نماید (۲۰). نتایج برازش مدل GEE در مطالعه حاضر نشان داد که نوع داروی مصرفی، سطح فریتین و وضعیت اسپلنکتومی با اضافه بار آهن قلب و کبد در ارتباط هستند. همچنین ارتباط معنی داری میان اضافه بار آهن قلب و کبد با میانگین تعداد ترانسفیوژن در سال و زمان ابتلا به بیماری نشان داده نشد.

مشکلات قلبی از جمله سکتو و آریتمی از علل اصلی مرگ و میر بیماران تالاسمی به حساب می‌آید. اگر چه عملکرد بد قلب در این بیماران به عوامل زیادی وابسته است؛ با این حال سکتو قلبی در اصل متأثر از توکسیسیته آهن می‌باشد (۳). تشخیص زود هنگام اضافه بار آهن، امکان درمان بهتر و سریع تر را برای بیماران تالاسمی فراهم می‌آورد.

بحث روی ارتباط میان سطح فریتین با  $T_2^*$  MRI از مدت‌ها قبل مطرح شده است. در اکثر این مطالعات، ارتباط بین آن‌ها از منظر یک رابطه خطی سنجیده شده است و همین مسأله بارها منجر به رد یا قبول کارایی روش MRI در اندازه‌گیری بار آهن شده است.

این مطالعه نشان داد برای کشف دقیق تر روابط پیچیده میان این متغیرهای آزمایشگاهی، بهتر است روش‌های آماری جدید و پیشرفته را نیز مد نظر قرار داد. روش معادلات برآوردگر تصمیم یافته، یکی از روش‌هایی است که به ویژه در مطالعات طولی بسیار مفید و قابل اعتماد است. این روش به دلیل کم کردن خطایی که از انتخاب افراد ناشی می‌شود، قادر است به راحتی با حجم نمونه‌های کم، نتایج معتبر ارائه نماید.

## سپاسگزاری

بدین وسیله از مسؤولین معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از سرکار خانم تکتیم احمدی مقدس دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه جهت راهنمایی و ویرایش مباحث MRI و جناب آقای بابک سلطانی مسؤول دفتر انجمن تالاسمی استان کرمانشاه بابت همکاری در تهیه و جمع‌آوری نمونه سپاسگزاری می‌شود.

## References

1. Akhlaghpour S, Hoseini M, Jafarisepehr A. Association of iron overload based quantitative  $T_2^*$  MRI technique and carotid intima-media thickness in patients with beta-thalassemia: a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord 2010; 10: 62.
2. Hashemi AS, Noorani FS, Ayatollahi J, Jenabzadeh A, Kheirandish M. BetaThalassemia. J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci 2009; 17(2): 87-95. (Persian).

3. Bayraktaroglu S, Aydinok Y, Yildiz D, Uluer H, Savas R, Alper H. The relationship between the myocardial T2\* value and left ventricular volumetric and functional parameters in thalassemia major patients. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17(4): 346-51.
4. Noetzi LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood* 2009; 114(19): 4021-6.
5. Kalantari H, Rad N, Azarm T. The Correlation between the Cardiac and Hepatic Iron-Overload in Patients with Thalassemia Major Who Received Multiple Transfusion. *J Isfahan Med Sch* 2010; 28(111): 571-8. (Persian).
6. Zamani F, Razmjou S, Akhlaghpour S, Eslami SM, Azarkeivan A, Amiri A. T2\* magnetic resonance imaging of the liver in thalassemic patients in Iran. *World J Gastroenterol* 2011; 17(4): 522-5.
7. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, Tsatra I, Tsantali H, Karyda S, et al. Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(5): 311-5.
8. Leung AW, Chu WC, Lam WW, Lee V, Li CK. Magnetic resonance imaging assessment of cardiac and liver iron load in transfusion dependent patients. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(6): 1054-9.
9. Hashemi RH, Bradley WG, Lisanti CJ. *MRI: The Basics*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
10. Ozbek O, Acar K, Kayrak M, Ozbek S, Gul EE, Ucar R, et al. Relationship between color M-mode echocardiography flow propagation and cardiac iron load on MRI in patients with thalassemia major. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18(2): 208-14.
11. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73(1): 13-22.
12. Heyde CC. *Quasi-Likelihood and Its Application: A General Approach to Optimal Parameter Estimation*. Berlin, Germany: Springer; 1997.
13. Davis CS. *Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements*. Berlin, Germany: Springer; 2002.
14. McCulloch CE. *Generalized Linear Mixed Models*. Toronto, ON: IMS; 2003.
15. Radhakrishna Rao C, Toutenburg H, Heumann C. *Linear Models and Generalizations: Least Squares and Alternatives*. Berlin, Germany: Springer; 2008.
16. Hedeker D, Gibbons RD. *Longitudinal Data Analysis*. New Jersey, NJ: John Wiley & Sons; 2006.
17. Merchant R, Ahmed J, Krishnan P, Jankharia B. Efficacy and safety of deferasirox for reducing total body and cardiac iron in thalassemia. *Indian Pediatr* 2012; 49(4): 281-5.
18. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004; 127(3): 348-55.
19. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, Gabbas A, Depau C, Derudas D, et al. Myocardial iron overload assessment by T2\* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *Haematologica* 2008; 93(9): 1385-8.
20. Zaieri F, Kazem Nejad A, Babae GR, Ganjali M, Kharazifard MJ. Analysis of ordinal correlated data with generalized estimating equation. *Daneshvar Med* 2004; 12(54): 50-9. (Persian).