

اعتبارسنجی پروتکل ام آر آی ریلکسومتری T_2^* بر اساس فانتوم جهت ارزیابی و طبقه‌بندی بالینی اضافه‌بار آهن در بیماران تالاسمی ماژور

فرزانه قربانی^۱، بهاره شهرکی^۲، پگاه لطفی^۳، محمد قربانی^۴، زهرا بدیعی^۵، علیرضا منتظرآبادی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ارزیابی دقیق اضافه‌بار آهن کبد در بیماران تالاسمی ماژور جهت مدیریت بهینه درمان حیاتی است. اگرچه تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) مبتنی بر ریلکسومتری T_2^* روش استاندارد و غیرتهاجمی برای سنجش بار آهن بافتی است، اما مقادیر T_2^* به شدت تحت تأثیر تفاوت‌های اسکتر، پروتکل تصویربرداری و روش آنالیز قرار دارند؛ امری که می‌تواند منجر به طبقه‌بندی بالینی نادرست شود. این مطالعه با هدف بررسی ضرورت کنترل کیفی و اعمال ضرایب تصحیح اختصاصی انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه مشاهده‌ای گذشته‌نگر دو مرکز، ۷۹ بیمار تالاسمی ماژور (مشهد و زاهدان) با استفاده از MRI-Relaxometry ارزیابی شدند. ابتدا تصاویر بدون اعمال ضرایب تصحیح (non-modified) تحلیل و بیماران در پنج طبقه بالینی دسته‌بندی شدند. برای اعتبارسنجی، فانتومی با غلظت‌های معین آهن در هر مرکز تصویربرداری و ضرایب تصحیح اختصاصی استخراج گردید. سپس، تصاویر مجدداً با اعمال این ضرایب (QC-modified) آنالیز و نتایج طبقه‌بندی بازنگری شد.

یافته‌ها: اعمال ضرایب تصحیح، تغییر در طبقه‌بندی بالینی $31/6\%$ درصد بیماران را در پی داشت. عدم لحاظ ضرایب اختصاصی منجر به بیش‌برآوردی در مرکز زاهدان و کم‌برآوردی در مرکز مشهد شد. همبستگی بسیار قوی میان T_2^* و غلظت واقعی آهن در فانتوم ($R_2 \approx 0/98$)، دقت روش کالیبراسیون را تأیید کرد.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها مؤید آن بود که کالیبراسیون مبتنی بر فانتوم و آنالیز اختصاصی هر اسکتر، نقش کلیدی در افزایش دقت کمی MRI و پیشگیری از خطاهای تشخیصی دارد. این رویکرد ضمن ارتقای دقت سنجش بار آهن، تصمیم‌گیری بالینی دقیق‌تر در مدیریت تزریق خون و درمان آهن‌زدا را میسر می‌سازد.

واژگان کلیدی: تالاسمی؛ ریلکسومتری تشدید مغناطیسی؛ اضافه‌بار آهن؛ کالیبراسیون؛ بیومارکر تصویربرداری کمی

ارجاع: قربانی فرزانه، شهرکی بهاره، لطفی پگاه، قربانی محمد، بدیعی زهرا، منتظرآبادی علیرضا. اعتبارسنجی پروتکل ام آر آی ریلکسومتری T_2^* بر اساس فانتوم جهت ارزیابی و طبقه‌بندی بالینی اضافه‌بار آهن در بیماران تالاسمی ماژور. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۵): ۸۹۸-۹۰۷.

مقدمه

تالاسمی، یکی از شایع‌ترین اختلالات خونی ارثی با الگوی توارث مغلوب است که در اثر نقص در سنتز زنجیره‌های گلوبینی هموگلوبین ایجاد می‌شود (۱). در میان انواع آن، بتا تالاسمی به دلیل شیوع بالا و طیف متنوع تظاهرات بالینی، از فرم مینور تا فرم‌های شلید ماژور و ایترمدیا، اهمیت ویژه‌ای دارد (۲). تالاسمی ماژور معمولاً از سنین پایین با کم‌خونی شدید بروز می‌کند و بیماران برای بقا و رشد طبیعی

به تزریق مکرر خون نیاز دارند (۳). یکی از مهم‌ترین عوارض تزریق‌های مکرر خون، اضافه‌بار آهن ثانویه است. از آنجا که بدن مکانیسم مؤثری برای دفع آهن اضافی ندارد، آهن به‌تدریج در اندام‌های حیاتی تجمع می‌یابد (۴). کبد، به‌عنوان اندام اصلی ذخیره آهن، معمولاً نخستین محل درگیری است و اضافه‌بار آهن کبدی می‌تواند به فیروز، سیروز و نارسایی کبدی منجر شود (۵). رسوب آهن در میوکارد نیز با کاردیومیوپاتی، آریتمی

۱- استادیار فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- کارشناسی ارشد فناوری تصویربرداری پزشکی، بخش تصویربرداری، بیمارستان امام علی ابن‌ابیطالب زاهدان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- دانشجوی دکترای تخصصی فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار خون‌شناسی آزمایشگاهی و بانک خون، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

۵- دانشیار خون و سرطان کودکان، گروه هماتولوژی و آنکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۶- دانشیار فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا منتظرآبادی؛ دانشیار فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: Alireza.montazerabadi@gmail.com

ممکن است موجب خطا در برآورد بار آهن و تغییر طبقه‌بندی بالینی بیماران شود. این موضوع به‌ویژه زمانی اهمیت دارد که تصاویر یک مرکز برای تحلیل یا تفسیر به مرکز دیگر ارسال شوند.

مطالعه‌ی حاضر با هدف اعتبارسنجی و استقرار یک پروتکل کمی بومی برای تحلیل T_2^* -MRI، در ارزیابی اضافه‌بار آهن کبد بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور طراحی شد. در این پژوهش، با استفاده از فانتوم آبی حاوی غلظت‌های مشخص نمک آهن، ضرایب تصحیح اختصاصی برای دو مرکز MRI بیمارستان قائم مشهد و بیمارستان امام علی‌ابیطالب زاهدان استخراج و اثر آن‌ها بر طبقه‌بندی بالینی بیماران بررسی شد (شکل ۱).

روش‌ها

طراحی مطالعه و جمعیت مورد بررسی

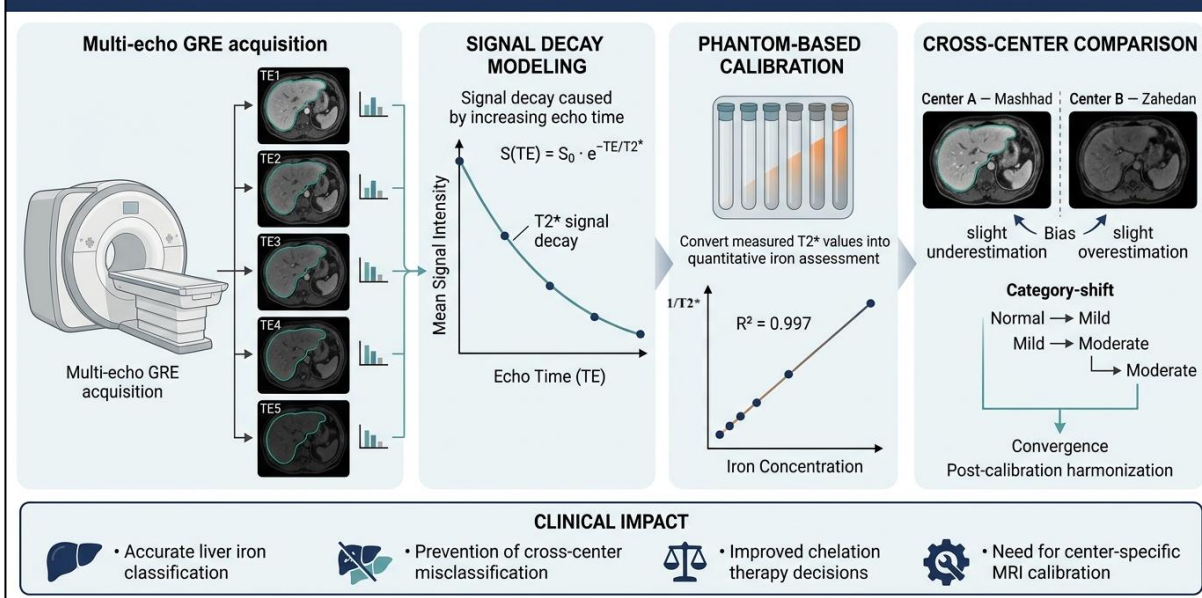
این مطالعه دو مرکزی بر روی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد که در سال ۱۴۰۳ برای ارزیابی اضافه‌بار آهن کبد به بخش MRI بیمارستان قائم (عج) مشهد (IR.MUMS.MEDICAL.REC.1403.110) و بیمارستان امام علی ابن ابیطالب زاهدان (IR.MUMS.MEDICAL.REC.1403.441) ارجاع شده بودند.

و نارسایی قلبی همراه است و همچنان از علل مهم مرگ‌ومیر در بیماران تالاسمی ماژور محسوب می‌شود (۶). بنابراین، پایش دقیق و کمی بار آهن برای تصمیم‌گیری درمانی ضروری است.

روش‌های مختلفی برای ارزیابی اضافه‌بار آهن معرفی شده‌اند. بیوپسی کبد، با وجود ارزش تشخیصی، تهاجمی و همراه با خطرات بالقوه و خطای نمونه‌برداری است (۷، ۸). فریتین سرم نیز شاخصی غیرمستقیم است که تحت تأثیر التهاب و سایر شرایط بالینی قرار می‌گیرد و همبستگی محدودی با بار آهن قلبی دارد (۹). در مقابل، تصویربرداری تشدید مغناطیسی مبتنی بر ریلکسومتری، به‌ویژه اندازه‌گیری T_2^* ، روشی غیرتهاجمی، دقیق و تکرارپذیر برای کمی‌سازی آهن بافتی است و در دستورالعمل‌های بین‌المللی به‌عنوان روش استاندارد ارزیابی اضافه‌بار آهن کبد و قلب پذیرفته شده است (۱۰، ۱۱). تجمع آهن پارامغناطیس موجب ناهمگنی میدان مغناطیسی موضعی و کاهش زمان T_2^* می‌شود؛ تغییری که با غلظت آهن بافتی رابطه معکوس دارد (۱۲).

با وجود استاندارد بودن اصول کلی T_2^* -MRI، مقادیر اندازه‌گیری‌شده می‌توانند تحت تأثیر نوع اسکنر، قدرت میدان، تنظیمات پروتکل و روش پردازش داده قرار گیرند. بنابراین، استفاده از آستانه‌ها یا کدهای تحلیلی یکسان در مراکز مختلف، بدون اعتبارسنجی محلی،

Phantom-Based Calibration for Cross-Center Liver MRI T_2^* Iron Quantification



شکل ۱. خلاصه تصویری از پژوهش، نشان می‌دهد که چگونه داده‌های چند-اکویی GRE از MRI کبد، پس از استخراج شدت سیگنال از ناحیه سگمنت شده و برازش منحنی نمایی T_2^* ، به کمک کالیبراسیون مبتنی بر فانتوم به تخمین کمی و هماهنگ‌شده آهن کبد تبدیل می‌شوند. مقایسه دو مرکز مشهد و زاهدان تفاوت‌های سیستماتیک در شدت سیگنال و برآورد آهن را نشان می‌دهد که با کالیبراسیون فانتوم اصلاح شده و در نهایت به طبقه‌بندی دقیق‌تر شدت اضافه‌بار آهن و تصمیم‌گیری درمانی قابل‌اتکاتر منجر می‌شود.

با برازش مدل نمایی تک-مولفه‌ای به روش حداقل میانگین مربعات (nonlinear least-squares fitting)، و بدون اعمال محدودیت بر حداقل یا حداکثر مقدار برازش انجام شد.

$$S(TE) = s_0 \times \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right)$$

مقادیر T_2^* استخراج شده بر اساس آستانه‌های بالینی به پنج گروه تقسیم شدند: رسوب آهن طبیعی ($T_2^* > 17, Normal$)، رسوب آهن خفیف ($6.2 < T_2^* < 17, Mild$)، رسوب آهن متوسط ($3.1 < T_2^* < 6.2, Moderate$)، رسوب آهن شدید ($T_2^* < 3.1, Severe$) و رسوب آهن خیلی شدید ($T_2^* < 2.1, Very Severe$).

کنترل کیفیت مبتنی بر فانتوم

برای ارزیابی صحت تکنیکی اندازه‌گیری‌ها، فانتوم آبی حاوی ۱۱ غلظت (از ۰/۱۱ تا ۱۱۰/۰۰ ppm) مشخص کلرید آهن چهارآبه ($FeCl_2 \cdot 4H_2O$) تهیه شد تا دامنه‌ی وسیعی از مقادیر آهن را پوشش دهد. فانتوم شامل میکروتیوب‌های حاوی محلول‌های همگن بود و تصویربرداری آن در هر مرکز با همان اسکنر، توالی و پارامترهای مورد استفاده برای بیماران و در دمای اتاق انجام شد. برای تحلیل داده‌ها، نواحی علاقه‌مندی (ROI) در مرکز هر محفظه انتخاب شد تا اثرات لبه‌ای به حداقل برسد. سپس رابطه تجربی بین غلظت آهن و مقدار T_2^* استخراج شد و از آن برای اعمال ضرایب تصحیح اختصاصی مرکز استفاده گردید. تحلیل اولیه بدون اعمال تصحیح با عنوان non-modified و تحلیل پس از اعمال ضرایب تصحیح با عنوان QC-modified گزارش شد (شکل ۲).

تحلیل آماری

داده‌ها با SPSS نسخه‌ی ۲۶ (IBM، version 26, Armonk, NY Corporation) تحلیل شدند. متغیرهای کیفی به صورت فراوانی و درصد و متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون Shapiro-Wilk بررسی شد. برای مقایسه مقادیر T_2^* در داده‌های زوجی از آزمون ناپارامتریک Wilcoxon استفاده شد. سطح معناداری آماری در تمامی آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در مجموع، ۲۱۵ بیمار شامل ۱۲۰ بیمار از مرکز زاهدان و ۹۵ بیمار از مرکز مشهد وارد مرحله غربالگری شدند. معیارهای ورود شامل تشخیص قطعی تالاسمی ماژور، انجام MRI کبد با پروتکل چنداکویی T_2^* و در دسترس بودن تصاویر با کیفیت کافی برای تحلیل ریلکسوتمتری بود. تصاویر دارای آرتیفکت‌های حرکتی، تنفسی، یا نویز مؤثر بر منحنی کاهش سیگنال، و همچنین تصاویری که در TEهای غیر رایج دریافت شده بودند، حذف شدند. در نهایت، ۷۹ بیمار، ۳۹ بیمار از مرکز زاهدان و ۴۰ بیمار از مرکز مشهد، که در مجموع شامل ۳۵ مرد و ۴۴ زن، وارد تحلیل نهایی شدند. بخشی از داده‌های جدول ۱ توزیع سن و جنس بیماران را نشان می‌دهد.

تصویربرداری MRI و پروتکل T_2^*

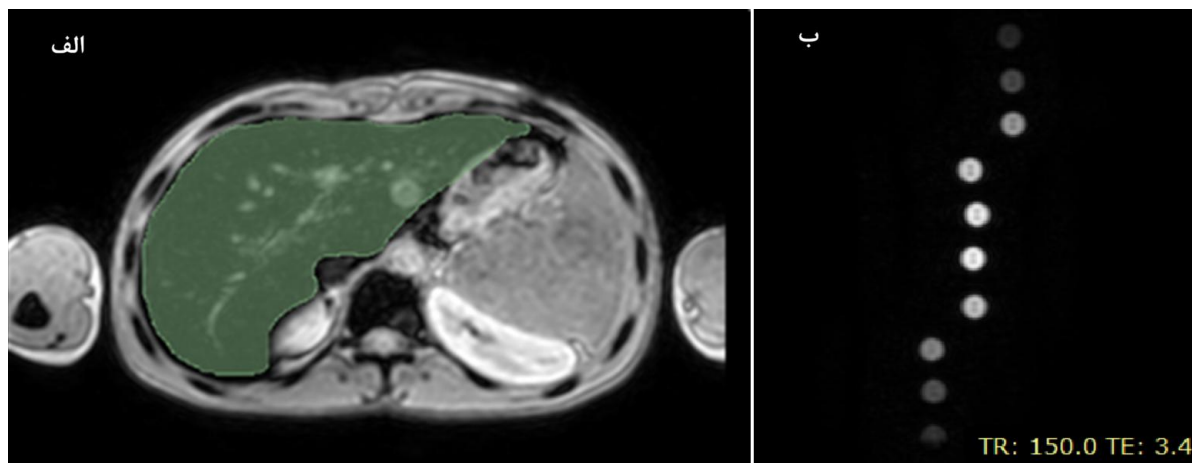
اندازه‌گیری T_2^* با گرادینان اکو چنداکویی و اسکنرهای ۱/۵ تسلا انجام شد. پارامترهای تصویربرداری مطابق پروتکل بالینی همان مرکز بود؛ در زاهدان: GE، TR:150 ms، TE: 3.48, 7.38, 11.27، Matrix size: 15.16, 19.06, 22.96, 26.85, 30.75 ms، Scan mode: Multi-، NEX: 1، FOV: 36×36cm، 192×128، Echo Gradient-Echo (ME-GRE)، Philips، TR:200، TE: 0.9, 3.4, 5.9, 8.4, 10.9, 13.4, 15.9, 18.4, 20.9، ms، FOV: 23.4, 25.9, 28.4 ms، Matrix size: 192×128، Scan mode: Multi-Echo Gradient-، NEX: 1، 36×36cm، Echo (ME-GRE).

پردازش تصاویر و محاسبه T_2^*

تصاویر پس از دریافت از سیستم PACS از نظر کیفیت بررسی شدند. سگمنت کل پارانشیم کبد، با هدف کاهش اثر ناهمگنی‌های موضعی و افزایش تکرارپذیری، با نرم‌افزار 3D Slicer 5.6.2 ترسیم شد (شکل ۲)، در فرایند سگمنتاسیون تلاش شد ساختارهای غیرپارانشیمی شامل عروق بزرگ و مجاری صفراوی در ماسک نهایی وارد نشوند. ماسک‌ها با فرمت NIFTI ذخیره و وارد کد MATLAB 2017a شدند. برای هر زمان اکو، میانگین شدت سیگنال تمامی وکسل‌های موجود در ماسک کبد محاسبه شد و منحنی سیگنال برحسب TE بر اساس این مقادیر میانگین تشکیل گردید. پارامتر T_2^*

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران و توزیع طبقه‌بندی اضافه‌بار آهن کبد در جمعیت مورد مطالعه.

متغیر	دسته‌بندی	مشهد (n = ۴۰)	زاهدان (n = ۳۹)	هر دو مرکز (n = ۷۹)
جنس	مرد	۱۸ (۴۵/۰)	۱۷ (۴۳/۶)	۳۵ (۴۴/۳)
	زن	۲۲ (۵۵/۰)	۲۲ (۵۶/۴)	۴۴ (۵۵/۷)
سن (سال)	۲۰-۱۱	۲۰ (۵۰/۰)	۲۳ (۵۹/۰)	۴۳ (۵۴/۴)
	۳۰-۲۱	۲۰ (۵۰/۰)	۱۳ (۳۳/۳)	۳۳ (۴۱/۸)
	۴۰-۳۱	۰ (۰)	۳ (۷/۷)	۳ (۳/۸)



شکل ۲: (الف) نمایی از بخش‌بندی کلی کبد بیمار، (ب) نمایی تصویر ریلکسومتری از غلظت‌های مختلف آهن در $TR = 150 \text{ ms}$ و $TE = 3/4 \text{ ms}$.

مقادیر T_2^* رابطه‌ای غیرخطی و معکوس برقرار است، به گونه‌ای که با افزایش غلظت آهن، مقدار T_2^* کاهش می‌یابد. در شکل ۲-ب، تصویر یک اسلایس حاصل از غلظت‌های مختلف نمک آهن بر حسب ppm را نمایش می‌دهد. نتایج T_2^* حاصل از غلظت‌های مختلف نمک آهن از یک فانتوم واحد برای دو مرکز مشهد و زاهدان، در جدول ۲ آورده شده است. تحلیل Bland-Altman برای داده‌های فانتوم جهت بررسی میزان توافق بین دو مرکز انجام شد. میانگین اختلاف اندازه‌گیری‌ها (Mean Bias) برابر با ۳.۱۱ میلی‌ثانیه به دست آمد. حدود توافق ۹۵٪ (Limits of Agreement) بین ۲۸/۸- تا ۳۵/۱+ میلی‌ثانیه قرار داشت. مطابق با مقادیر مندرج در جدول ۲، عدم یکنواختی اختلاف‌ها در کل محدوده اندازه‌گیری مشهود است؛ به طوری که بیشترین میزان اختلاف در غلظت‌های پایین آهن (مقادیر بالای T_2^*) مشاهده شد. با افزایش غلظت آهن و کاهش مقادیر T_2^* ، میزان اختلاف بین دو مرکز به شکل چشم‌گیری کاهش یافته و به کمترین میزان خود رسید. این وابستگی اختلاف اندازه‌گیری به غلظت آهن، مؤید ضرورت اعمال ضرایب تصحیح اختصاصی برای هر مرکز، به‌ویژه در محدوده‌های بالینی حساس است.

برازش داده‌های فانتومی منجر به دستیابی به یک رابطه تجربی با دقت بالا شد، به طوری که مقدار شاخص برازش برابر با $R = 0.997$ و $\text{Square} \approx$ به دست آمد. این مقدار بیانگر همبستگی بسیار قوی بین مقادیر T_2^* و غلظت‌های معلوم آهن در شرایط کنترل شده فانتومی است. این نتایج بیانگر عملکرد مناسب روش اندازه‌گیری T_2^* در یک محیط کنترل‌شده و قابلیت استفاده از فانتوم برای ارزیابی پایداری اندازه‌گیری‌ها، پایش خطاهای سیستماتیک و مقایسه‌ی عملکرد بین مراکز تصویربرداری است. همان‌طور که در شکل ۳-ب مشاهده می‌شود، منحنی‌های کالیبراسیون استخراج‌شده برای دو مرکز از یک رابطه غیرخطی از نوع تابع توانی پیروی می‌کنند، اما ضرایب و

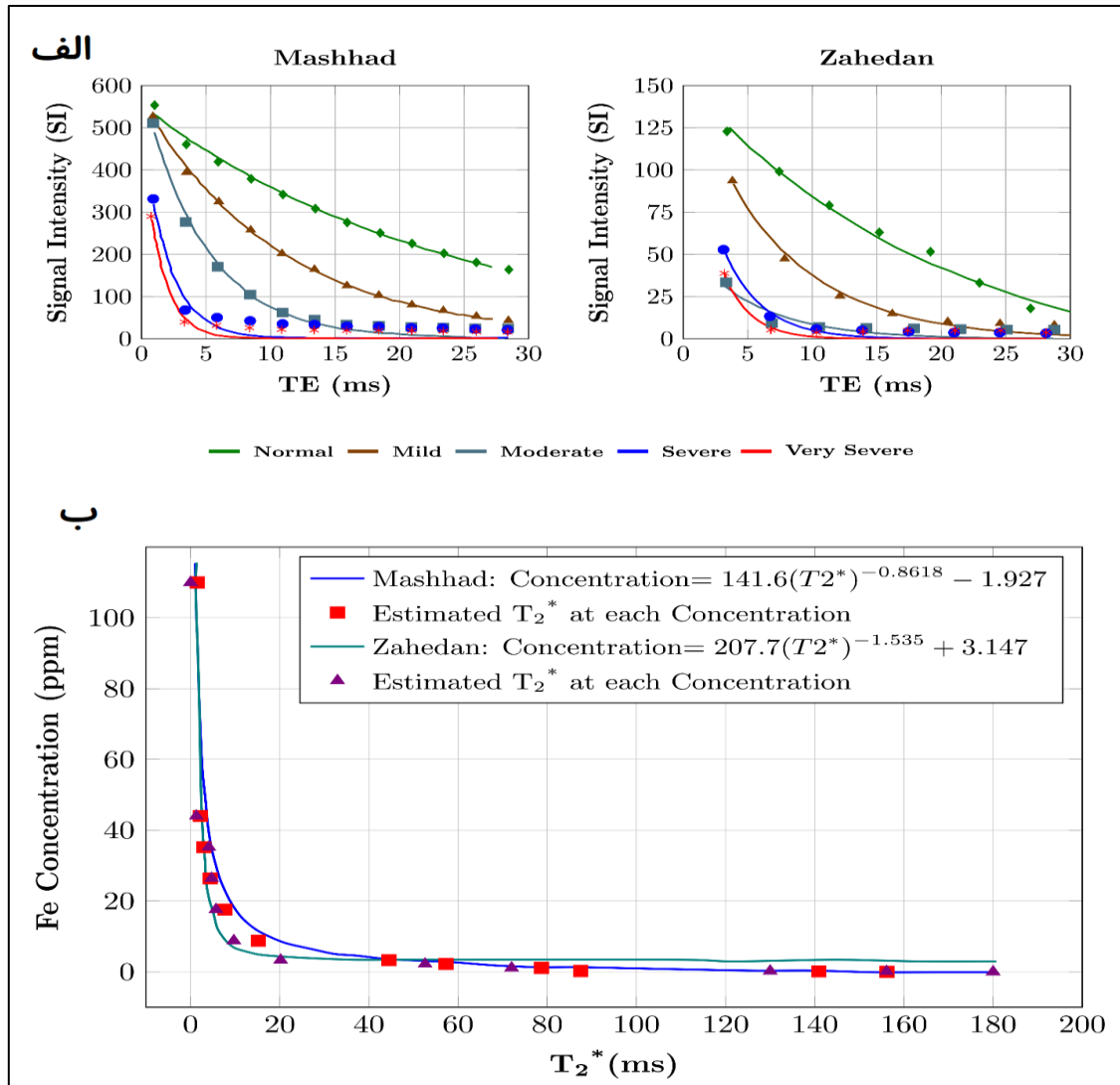
یافته‌ها

نتایج نشان داد که با افزایش شدت اضافه‌بار آهن کبدی، مقادیر T_2^* کاهش می‌یابند؛ این کاهش منعکس‌کننده‌ی افت سریع‌تر سیگنال MRI و افزایش ناهمگنی میدان مغناطیسی ناشی از تجمع آهن در بافت کبد است. شکل ۳-الف یک نمونه از نمودار برازش شده بر میانگین شدت سیگنال‌های کبد در TE‌های مختلف را در افراد با دسته‌بندی‌های مختلف رسوب آهن در دو مرکز مشهد و زاهدان نشان می‌دهد. بخشی از داده‌های جدول ۱ میانگین مقادیر T_2^* را در گروه‌های مختلف در دو روش را نشان می‌دهد.

مقایسه‌ی شدت سیگنال‌های توالی در دو مرکز نشان داد که مقادیر شدت سیگنال تصاویر (SI) در مرکز زاهدان به‌طور قابل توجهی کمتر از مرکز مشهد است (به‌طور تقریبی حدود ۱۵۰ در برابر ۶۰۰). از آنجا که تحلیل T_2^* بر پایه رفتار شدت سیگنال در زمان‌های اکو مختلف انجام می‌شود، چنین تفاوت‌هایی می‌تواند بر نتایج تحلیل کمی اثرگذار باشد. این موضوع تأیید کننده این موضوع است که آنالیز تصاویر تالاسمی باید با کد اختصاصی هر مرکز انجام شود.

کیفیت برازش منحنی نمایی تغییرات شدت سیگنال بر حسب زمان اکو، ارزیابی شد. نتایج نشان داد که مقادیر شاخص R-Square در کلیه گروه‌های شدت اضافه‌بار آهن بالا و نزدیک به ۱ هستند، که بیانگر تطابق مناسب مدل نمایی تک‌مؤلفه‌ای با داده‌های تجربی است. این موضوع حتی در بیماران با اضافه‌بار آهن Severe و Very Severe نیز صادق بود و نشان می‌دهد که مدل مورد استفاده از پایداری و قابلیت اعتماد مناسبی برخوردار است.

به منظور ارزیابی کمی دقت روش اندازه‌گیری T_2^* و بررسی تفاوت‌های سیستماتیک بین دستگاهی (Inter-scanner variability)، فانتوم آبی حاوی غلظت‌های مشخص و کنترل‌شده نمک آهن مورد تصویربرداری قرار گرفتند. نتایج نشان داد که بین غلظت آهن و



شکل ۳: الف) نمونه‌ای از برازش داده‌ها در کبد افراد با سطوح مختلف رسوب آهن در کبد، در دو مرکز مختلف (ب) نمودار برازش منحنی غلظت بر اساس مقادیر T_2^* در فانتوم آهن.

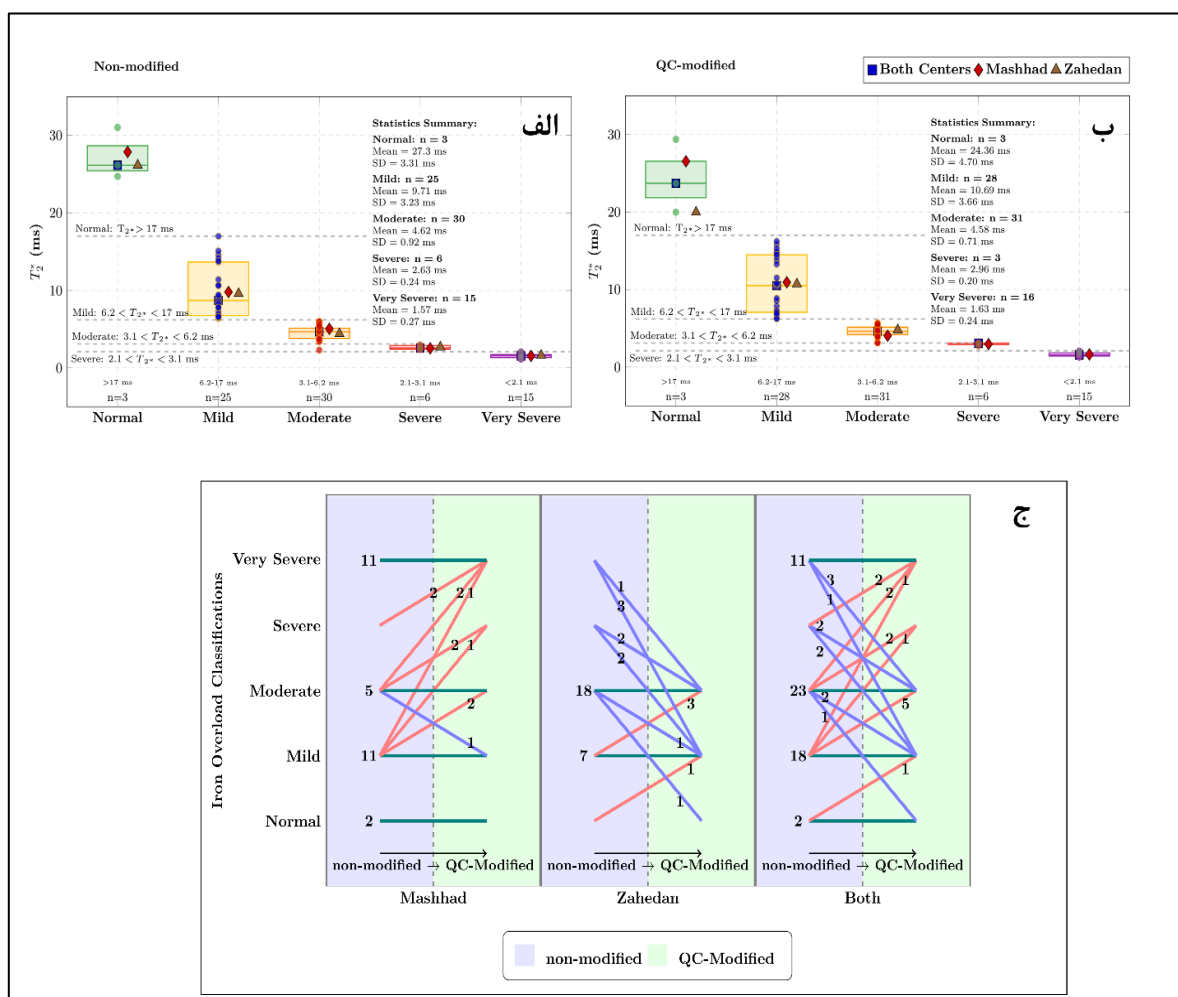
جدول ۲. مقادیر T_2^* مرتبط با هر غلظت فانتوم آهن در دو مرکز

دسته‌بندی	شاخص	مشهد	زاهدان	هر دو مرکز
		بدون کالیبراسیون	بدون کالیبراسیون	بدون کالیبراسیون
		کالیبر شده	کالیبر شده	کالیبر شده
طبیعی	تعداد (درصد)	۲ (۵)	۱ (۲/۶)	۳ (۳/۸)
	T_2^* (ms)	$\pm 3/1$	$4/9 \pm 27/1$	$4/74 \pm 24/36$
خفیف	تعداد (درصد)	۱۰ (۲۵)	۱۵ (۳۸/۵)	۲۶ (۳۲/۹)
	T_2^* (ms)	$3/1 \pm 9/8$	$3/3 \pm 9/6$	$3/51 \pm 10/82$
متوسط	تعداد (درصد)	۱۸ (۴۵)	۱۲ (۳۰/۸)	۳۱ (۳۹/۲)
	T_2^* (ms)	$0/9 \pm 4/6$	$0/7 \pm 4/7$	$0/65 \pm 4/63$
شدید	تعداد (درصد)	۵ (۱۲/۵)	۱ (۲/۶)	۳ (۳/۸)
	T_2^* (ms)	$0/2 \pm 2/6$	$0/3 \pm 2/7$	$0/20 \pm 2/96$
بسیار شدید	تعداد (درصد)	۵ (۱۲/۵)	۱۰ (۲۵/۶)	۱۶ (۲۰/۳)
	T_2^* (ms)	$0/3 \pm 1/6$	$0/2 \pm 1/5$	$0/24 \pm 1/63$

توان‌های به‌دست‌آمده برای مرکز مشهد و زاهدان متفاوت است. این تفاوت به‌ویژه در غلظت‌های پایین‌تر آهن بیشتر مشاهده می‌شود.

با این حال، باید توجه داشت که فانتوم‌های محلولی لزوماً تمام پیچیدگی‌های بافت واقعی کبد را بازتولید نمی‌کنند. عواملی مانند توزیع ناهمگن آهن، حضور ترکیباتی مانند فریتین و هموسیدین، وجود چربی و فیبروز، ساختار عروقی و ناهمگنی‌های susceptibility می‌توانند بر رفتار سیگنال در بافت واقعی اثرگذار باشند. بنابراین، نتایج فانتوم در این مطالعه عمدتاً به‌عنوان ابزاری برای کنترل کیفیت تکنیکی و استخراج ضرایب تصحیح مرکز-محور مورد استفاده قرار گرفته‌اند و نباید به‌عنوان جایگزین اعتبارسنجی بالینی

توان‌های به‌دست‌آمده برای مرکز مشهد و زاهدان متفاوت است. این تفاوت به‌ویژه در غلظت‌های پایین‌تر آهن بیشتر مشاهده می‌شود. با این حال، باید توجه داشت که فانتوم‌های محلولی لزوماً تمام پیچیدگی‌های بافت واقعی کبد را بازتولید نمی‌کنند. عواملی مانند توزیع ناهمگن آهن، حضور ترکیباتی مانند فریتین و هموسیدین، وجود چربی و فیبروز، ساختار عروقی و ناهمگنی‌های susceptibility می‌توانند بر رفتار سیگنال در بافت واقعی اثرگذار باشند. بنابراین، نتایج فانتوم در این مطالعه عمدتاً به‌عنوان ابزاری برای کنترل کیفیت تکنیکی و استخراج ضرایب تصحیح مرکز-محور مورد استفاده قرار گرفته‌اند و نباید به‌عنوان جایگزین اعتبارسنجی بالینی



شکل ۴: الف) توزیع اولیه (Non-modified) پراکندگی مقادیر T_2^* بر اساس پروتکل‌های جاری مراکز پیش از کالیبراسیون. ب) توزیع اصلاح شده (QC-modified) توزیع مقادیر پس از اعمال ضرایب تصحیح اختصاصی استخراج شده از فانتوم مرجع. در نمودارهای جعبه‌ای، محدوده‌ی بین‌چارکی، خط میانه و توزیع داده‌های فردی نمایش داده شده است. خطوط نقطه‌چین افقی خطوط نقطه‌چین آستانه‌های تشخیصی برای دسته‌های پنج‌گانه‌ی بار آهن کبدی هستند. نشانگرهای هندسی متمایز (لوزی و مثلث) نیز بیانگر میانگین اختصاصی هر مرکز در هر رده‌ی بالینی است. ج) نمودار جریانی جابه‌جایی در تغییر طبقه‌بندی بیماران را از وضعیت پیش‌فرض (بخش بنفش) به وضعیت اصلاح شده پس از کنترل کیفیت (بخش سبز) نشان می‌دهد. این نمودار به تفکیک مراکز و به صورت تجمعی هر دو مرکز، نشان‌دهنده‌ی تعداد بیمارانی است که در اثر کالیبراسیون فنی، در گروه‌های متفاوتی از نظر رسوب آهن دسته‌بندی شده‌اند.

مراکز موجب تغییر طبقه‌بندی در ۲۵ بیمار، معادل ۳۱/۶ درصد، شد. این تغییرات در گروه‌های Normal، Mild، Moderate، Severe و Very Severe به ترتیب در ۱، ۷، ۶، ۴ بیمار رخ داد. در مجموع، طبقه‌بندی ۵۴ بیمار، معادل ۶۷/۴ درصد، در دو روش مشابه باقی ماند؛ در حالی که در روش non-modified، بار آهن در ۱۱ بیمار، معادل ۱۳/۹ درصد، بیشتر و در ۱۴ بیمار، معادل ۱۷/۷ درصد، کمتر از مقدار اصلاح شده برآورد شد. به طور کلی، روش تصحیح نشده در زاهدان به بیش‌برآوردی و در مشهد به کم‌برآوردی بار آهن گرایش داشت (شکل ۴).

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که $MRI-T_2^*$ روشی توانمند برای ارزیابی کمی اضافه‌بار آهن کبدی در بیماران تالاسمی ماژور است؛ با این حال، نتایج آن به ویژگی‌های فنی هر مرکز تصویربرداری وابسته است. کاهش مقادیر T_2^* با افزایش شدت رسوب آهن با مبانی فیزیکی ریلکسومتری همخوانی دارد؛ زیرا تجمع ترکیبات آهن مانند فریتین و هموسیدرین موجب ایجاد گرادیان‌های موضعی میدان مغناطیسی و تسریع افت سیگنال در توالی‌های چنداکویی می‌شود (۱۳).

در این مطالعه، استفاده از سگمنت کل کبد به جای ROI‌های کوچک موضعی، با هدف کاهش اثرناهمگنی توزیع آهن، آرتیفکت‌ها و خطای انتخاب ناحیه انجام شد. این رویکرد می‌تواند تکرارپذیری اندازه‌گیری‌ها را افزایش دهد و برآورد پایدارتری از بار آهن کبد فراهم کند، به‌ویژه در بیمارانی که توزیع آهن در کبد ناهمگن است (۱۴، ۱۵).

نتایج فانتومی مطالعه، همبستگی بسیار قوی بین T_2^* و غلظت واقعی آهن را نشان داد ($R^2 \approx 0.997$). این یافته نشان می‌دهد که ریلکسومتری T_2^* در شرایط کنترل‌شده از دقت بالایی برخوردار است و فانتوم می‌تواند به‌عنوان ابزار معتبر کنترل کیفیت و ارزیابی خطای سیستماتیک به کار رود. با این حال، مشاهده تفاوت در مقادیر حاصل از یک فانتوم واحد در دو مرکز نشان داد که حتی در شرایط کنترل‌شده نیز نتایج اندازه‌گیری می‌توانند تحت تأثیر اسکنر، پروتکل تصویربرداری و تنظیمات فنی قرار گیرند. تفاوت قابل توجه شدت سیگنال اولیه بین دو مرکز نیز این مسأله را تأیید کرد (۱۶). تفاوت‌های معنادار در خروجی فانتوم واحد، جدول ۲ و شکل ۳-ب، ضرورت استخراج منحنی‌های کالیبراسیون اختصاصی برای هر مرکز را به‌منظور همسان‌سازی نتایج بالینی و رفع سوگیری‌های دستگاهی تأیید نمود.

مهم‌ترین یافته بالینی مطالعه آن بود که اعمال ضرایب تصحیح مبتنی بر فانتوم، طبقه‌بندی شدت رسوب آهن را در ۳۱/۶ درصد بیماران تغییر داد. این میزان تغییر نشان می‌دهد که عدم کالیبراسیون محلی می‌تواند پیامدهای درمانی مهمی داشته باشد. در مرکز مشهد، روش تصحیح‌نشده عمدتاً موجب کم‌برآوردی بار آهن می‌شد؛ وضعیتی که ممکن است به

اختصاصی مرکز زاهدان، هیچ بیماری در دو دسته Severe و Very Severe قرار نگیرد. و یا در برخی شرایط تنها یک بیمار در دسته قرار گرفت که در نتیجه انحراف معیار درج نشده است، بطور مثال در دسته Normal مرکز زاهدان. آنچه که از این نمودار مشخص است، تغییرات مقادیر T_2^* با اعمال ضرایب تصحیح هر مرکز می‌باشد. نتایج حاصل از آزمون Wilcoxon نشان داد که در هر دو مرکز، تفاوت آماری معناداری بین مقادیر T_2^* قبل و بعد از اعمال ضرایب تصحیح وجود دارد ($P < 0.05$).

شکل ۴-ج تغییر طبقه‌بندی بیماران را بین دو روش non-modified و QC-modified در مراکز مشهد و زاهدان و نیز در کل ۷۹ بیمار نشان می‌دهد. خطوط افقی سبز بیانگر موارد بدون تغییر و خطوط شیب‌دار نشان‌دهنده تغییر طبقه‌بندی پس از اعمال ضرایب تصحیح هستند. خطوط قرمز و آبی به ترتیب بیانگر برآورد بیشتر و کمتر بار آهن در روش QC-modified نسبت به non-modified هستند.

در مرکز زاهدان، طبقه‌بندی ۱۴ نفر از ۳۹ بیمار، معادل ۳۶٪، پس از اعمال ضرایب تصحیح تغییر کرد. این تغییرات در گروه‌های Normal، Mild، Moderate، Severe و Very Severe به ترتیب در ۱، ۳، ۲، ۴ و ۴ بیمار مشاهده شد. در این مرکز، ۲۵ بیمار، معادل ۶۴ درصد، در هر دو روش در طبقه مشابه باقی ماندند. در روش non-modified، بار آهن در ۱۰ بیمار، معادل ۲۶ درصد، بیشتر و در ۴ بیمار، معادل ۱۰ درصد، کمتر از مقدار QC-modified برآورد شد. همچنین، ۸ بیمار، معادل ۲۱ درصد، در روش تصحیح‌نشده در گروه Severe یا Very Severe قرار داشتند، اما پس از اعمال ضرایب تصحیح در گروه Mild یا Moderate طبقه‌بندی شدند؛ یافته‌ای که نشان‌دهنده گرایش روش تصحیح‌نشده به بیش‌برآوردی بار آهن در این مرکز است.

در مرکز مشهد، طبقه‌بندی ۱۱ نفر از ۴۰ بیمار، معادل ۲۷/۵ درصد، تغییر کرد. تغییرات در گروه‌های Mild، Moderate و Severe به ترتیب در ۴، ۵ و ۲ بیمار مشاهده شد، در حالی که در گروه Very Severe تغییری در طبقه‌بندی بیماران مشاهده نشد (شکل ۳-ج). در این مرکز، طبقه‌بندی ۲۹ بیمار، معادل ۷۲/۵ درصد، در دو روش مشابه بود. در روش non-modified، بار آهن در یک بیمار، معادل ۲/۵ درصد، بیشتر و در ۱۰ بیمار، معادل ۲۵ درصد، کمتر از مقدار اصلاح‌شده برآورد شد. همچنین، ۶ بیمار، معادل ۱۵ درصد، در روش تصحیح‌نشده در گروه Mild یا Moderate قرار داشتند، اما پس از اعمال ضرایب تصحیح در گروه Severe یا Very Severe طبقه‌بندی شدند؛ بنابراین، روش تصحیح‌نشده در این مرکز عمدتاً با کم‌برآوردی بار آهن همراه بود.

در تحلیل تجمیعی ۷۹ بیمار، اعمال ضرایب تصحیح اختصاصی

ابزار مناسبی برای کنترل کیفیت تکنیکی و استخراج ضرایب کالیبراسیون محسوب می‌شوند، قادر به بازتولید کامل پیچیدگی‌های بیولوژیک بافت واقعی کبد از جمله ناهمگنی توزیع آهن و شرایط مولکولی آن نیستند. حجم نمونه نهایی ۷۹ بیمار بود و مطالعه تنها در دو مرکز انجام شد؛ بنابراین مطالعات بزرگ‌تر و چندمرکزی می‌توانند به افزایش قابلیت تعمیم نتایج کمک کنند. همچنین در این مطالعه ارزیابی تکرارپذیری بلندمدت اندازه‌گیری‌ها انجام نشد.

نتیجه‌گیری

MRI- T_2^* روشی دقیق و غیرتهاجمی برای ارزیابی اضافه‌بار آهن در بیماران تالاسمی ماژور است؛ با این حال، دقت آن به ویژگی‌های فنی هر مرکز تصویربرداری وابسته است. اعمال ضرایب تصحیح مبتنی بر فانتوم موجب تغییر طبقه‌بندی شدت رسوب آهن در ۳۱/۶ درصد بیماران شد و تحلیل تصحیح‌نشده می‌تواند به بیش‌برآوردی و یا کم‌برآوردی بار آهن منجر شود. بنابراین، کنترل کیفیت مبتنی بر فانتوم و کالیبراسیون اختصاصی هر مرکز می‌تواند دقت، قابلیت اعتماد و کاربرد بالینی MRI- T_2^* را در پایش و مدیریت درمان بیماران تالاسمی بهبود بخشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از نتایج دو پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی فن‌آوری تصویربرداری پزشکی به شماره ۴۰۲۲۶۲۵ در دانشگاه علوم پزشکی مشهد و ۴۰۲۲۵۷۸ در دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تصویب و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری به انجام رسید. از بنیاد ملی سرور جهت همکاری‌های سازنده در راستای این پژوهش قدردانی می‌شود.

کم‌درمانی، تأخیر در تشدید درمان کاهنده آهن و افزایش خطر تجمع آهن در کبد و قلب منجر شود. در مقابل، در مرکز زاهدان روش تصحیح‌نشده گرایش به بیش‌برآوردی داشت و می‌توانست باعث تجویز غیرضروری یا بیش از حد داروهای کلاته‌کننده، افزایش عوارض دارویی و تحمیل هزینه اضافی شود.

از نظر کاربردی، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد، استفاده مستقیم از آستلنه‌ها یا منحنی‌های استخراج‌شده از مطالعات غیربومی، بدون اعتبارسنجی محلی، می‌تواند موجب خطای سیستماتیک در برآورد بار آهن شود. بنابراین، پیشنهاد می‌شود مراکز درمانی پیش از اتکا به مقادیر مرجع خارجی، کنترل کیفیت مبتنی بر فانتوم را اجرا و ضرایب تصحیح اختصاصی خود را تعیین کنند. این فرایند می‌تواند شامل تصویربرداری دوره‌ای از فانتوم استاندارد، استخراج رابطه بین T_2^* و غلظت آهن، اعمال ضرایب تصحیح در تحلیل بیماران و تکرار ارزیابی پس از تغییرات سخت‌افزاری یا نرم‌افزاری دستگاه MRI باشد. این رویکرد می‌تواند در مطالعات چندمرکزی و نیز در پایش طولی بیماران تالاسمی، که ارزیابی دقیق تغییرات بار آهن در طول زمان برای تنظیم درمان کاهنده‌ی آهن ضروری است، اهمیت ویژه‌ای داشته باشد.

نوآوری مطالعه‌ی حاضر در انجام یک ارزیابی دوزمرکزی مبتنی بر فانتوم برای بررسی اثر کالیبراسیون محلی بر طبقه‌بندی بالینی اضافه‌بار آهن است. این رویکرد، علاوه بر اهمیت فیزیکی و فنی، به‌طور مستقیم با تصمیم‌گیری درمانی در بیماران تالاسمی ارتباط دارد و می‌تواند به کاهش اختلافات بین مراکز، افزایش اعتمادپذیری گزارش‌ها و شکل‌گیری چارچوب ملی پایش اضافه‌بار آهن کمک کند.

این مطالعه که برای اولین بار در ایران، به کالیبراسیون دستگاه-مرکز با هدف افزایش صحت تشخیص پرداخته است، محدودیت‌هایی نیز داشت. به دلیل ماهیت تهاجمی و پرخطر بیوپسی کبد، امکان مقایسه مستقیم نتایج با روش مرجع بافتی فراهم نبود. علاوه بر این، فانتوم مورد استفاده، اگرچه

References

1. Farmakis D, Porter J, Taher A, Cappellini MD, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. HemaSphere 2022; 6(8): e732.
2. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017(1): 265-71.
3. Carpenter JP, Alpandurda F, Deac M, Maceira A, Garbowski M, Kirk P. Right ventricular volumes and function in thalassemia major patients in the absence of myocardial iron overload. J Cardiovasc Magn Reson 2010; 12(1): 24.
4. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, Vu KN, Soulières D, Olivie D. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists. Radiographics. 2018; 38(2): 392-412.
5. Xu F, Peng Y, Xie H, Liang B, Yang G, Zhao F. A multicenter study on the quantification of liver iron concentration in thalassemia patients by means of the MRI T2* technique. Front Med (Lausanne) 2023; 10: 1180614.
6. Ibrahim HR, Ahmed AT. Role of cardiac magnetic resonance T1 mapping in comparison to T2* for cardiac iron overload assessment in transfusion-dependent thalassemia major patients. Egypt J Radiol Nucl Med 2023; 54: 197.
7. Fianza PI, Rahmawati A, Widihashta SH, Afifah S, Ghazali M, Indrajaya A. Iron Overload in Transfusion-

- Dependent Indonesian Thalassemic Patients. *Anemia* 2021; 2021: 5581831.
8. Heris HK, Nejati B, Rezazadeh K, Sate H, Dolatkah R, Ghoreishi Z. Evaluation of iron overload by cardiac and liver T_2^* in β -thalassemia. *J Cardiovasc Thorac Res* 2021; 13(1): 54-60.
 9. Hashemieh M. Assessment of organ specific iron overload in transfusion-dependent thalassemia by magnetic resonance imaging techniques. *Iranian Journal of Blood and Cancer* 2019; 11(2): 39–46.
 10. Feng Q, Yi J, Li T, Liang B, Xu F, Peng P. Narrative review of magnetic resonance imaging in quantifying liver iron load. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1321513.
 11. Krittayaphong R, Viprakasit V, Saiviroonporn P, Siritanaratkul N, Siripornpitak S, Meekaewkunchorn A. Prevalence and predictors of cardiac and liver iron overload in patients with thalassemia. *Blood Cells Mol Dis* 2017; 66: 24–30.
 12. França M, Carvalho JG. MR imaging assessment and quantification of liver iron. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45(11): 3400–12.
 13. Mohammadi S, Jalilian M, Absalan F, Maghsoudi F, Samimi Z. Investigating the relationship between liver and heart iron overload measured by T_2^* MRI with serum ferritin and liver enzyme ratio. *Compr Health Biomed Stud* 2024; 2(4): e151439.
 14. Yeniçeri IO, Azik FM, Elibol FD. The effect of measurement area size on the reliability of myocardial iron load measurement in cardiac MRI. *Turk J Med Sci* 2021; 51(2): 583–8.
 15. McCarville MB, Hillenbrand CM, Loeffler RB, Smeltzer MP, Song R, Li CS. Comparison of whole liver and small region-of-interest measurements of MRI liver R_2^* in children with iron overload. *Pediatr Radiol* 2010; 40(8): 1360–7.
 16. Shahraki B, Montazerabadi A, Valizadeh M, Lotfi P, Ghorbani F. The impact of region-of-interest selection on mri t_2^* quantification of hepatic iron overload in thalassemia major. *Hemoglobin* 2026; 50(1): 29-39.

Phantom-Based Validation of a T2* MRI Relaxometry Protocol for the Clinical Assessment and Classification of Iron Overload in Thalassemia Major Patients

Farzaneh Ghorbani¹, Bahareh Shahraki², Pegah Lotfi³, Mohammad Ghorbani⁴,
Zahra Badiie⁵, Alireza Montazerabadi⁶

Original Article

Abstract

Background: Accurate hepatic iron overload assessment in thalassemia major is critical for clinical management. While T_2^* based MRI relaxometry is the noninvasive reference for iron quantification, T_2^* values vary with scanner and protocol, potentially causing misclassification. This study evaluated the necessity of site-specific correction coefficients.

Methods: In this two-center study, hepatic iron concentration was quantified in 79 patients with β -thalassemia major from Mashhad and Zahedan using MRI-Relaxometry. Initially, images were analyzed without correction (non-modified) and patients were classified into five clinical severity groups based on T_2^* values. For quantitative validation, a phantom containing defined iron concentrations was imaged at both centers, and site-specific correction coefficients were derived from the relationship between phantom T_2^* and actual iron concentration. Patient datasets were then reanalyzed applying these coefficients (QC-modified), and classifications were updated accordingly.

Findings: Applying the center-specific correction significantly altered iron-overload categorization in 31.6% of patients. Without corrections, iron levels tended to be overestimated in the Zahedan center and underestimated in Mashhad. The phantom study confirmed a strong correlation between T_2^* and true iron concentration ($R^2 \approx 0.98$) validating the calibration process.

Conclusion: The findings highlight that phantom-based calibration and scanner-specific analysis play a pivotal role in enhancing the quantitative accuracy of MRI-Relaxometry and preventing misclassification in thalassemia patients. Implementing site-specific analysis improves iron burden estimation and facilitates more precise clinical decisions regarding transfusion and chelation therapy.

Keywords: Thalassemia, Magnetic Resonance Relaxometry, Iron Overload, Calibration, Quantitative Imaging Biomarkers

Citation: Ghorbani F, Shahraki B, Lotfi P, Ghorbani M, Badiie Z, Montazerabadi A. **Phantom-Based Validation of a T2* MRI Relaxometry Protocol for the Clinical Assessment and Classification of Iron Overload in Thalassemia Major Patients.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(865): 898- 907.

1- Assistant Professor of Medical Physics, Medical Physics Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- MSc in Medical Imaging Technology, Department of Radiology, Imam Ali Ibn Abi Talib Hospital, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

3- PhD Student in Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor of Laboratory Hematology and Blood Banking, Department of Pathology, School of Medicine, Social Development and Health Promotion Research Center, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

5- Associate Professor of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Hematology and Oncology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

6- Associate Professor of Medical Physics, Medical Physics Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Alireza Montazerabadi, Associate Professor of Medical Physics, Medical Physics Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Email: Alireza.montazerabadi@gmail.com