

مقدمه

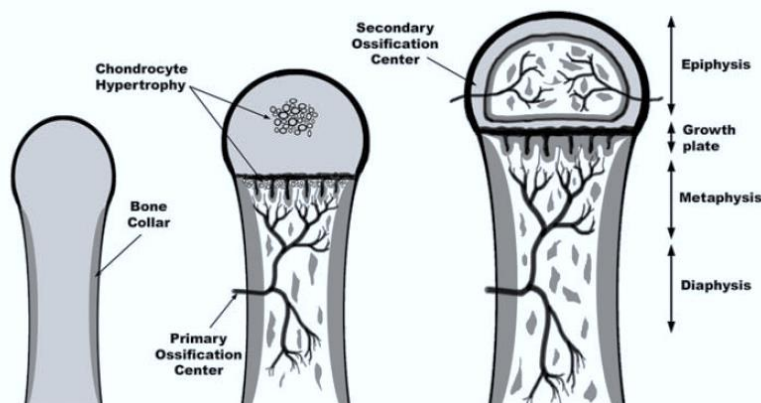
بررسی سن استخوانی به طور معمول در بیماران خردسال جهت ارزیابی رشد و به منظور تشخیص و مدیریت اختلالات اندوکراین و سندروم های کودکان انجام می شود. برای دهه ها تشخیص رشد و تکامل استخوانی با استفاده از بررسی رشد دست و مچ دست و به طور متداول با مراجعه به اطلس Greulich and Pyle انجام می گیرد. با پیشرفت تصویربرداری دیجیتال تلاش های بسیاری جهت توسعه تکنیک های تصویربرداری اتوماتیک انجام گرفت تا بدین ترتیب یافته های مؤثرتر و دقیق تری از ویژگی های مورفولوژیک تشکیل استخوانی و درنهایت بررسی رشد استخوانی به دست آید. به علاوه، ساخت الگوریتم های کامپیوتری با توانایی تفسیر اتوماتیک سن استخوانی به دلیل پیچیدگی و تنوع بررسی میزان سرعت استخوان سازی، شکل و سایز متفاوت مراکز استخوان سازی در دست و مچ دست امکان پذیر نمی باشد. واضح است که توسعه یک وسیله دیجیتال دقیق که توانایی کامل کردن ویژگی های مورفولوژیک مرتبط با درجه های مختلف استخوان سازی 21 استخوان توبولار در دست و 18 استخوان کارپال در مچ دست امکان پذیر نمی باشد.

در توسعه این اطلس دیجیتال، ما مشکلات مربوط به طراحی نرم افزاری جهت یکپارچگی تمام پارامترهای مورفولوژیکی را از طریق انتخاب یک رویکرد جایگزین حل نمودیم: ایجاد تصویری مصنوعی، ایده آل و مخصوص جنسیت و سن از روند توسعه استخوانی. این مدل ها از طریق تجزیه و تحلیل دقیق بلوغ هر مرکز استخوان سازی در دست و مچ دست کودکان سالم و همچنین ساخت تصاویر مجازی که ترکیبی از میانگین توسعه برای هر مرکز استخوان سازی در هر گروه سنی را شامل می شود، ایجاد شده است. این سری عکس های کامپیوتری ایجاد شده، می توانند به عنوان جایگزین کاربردی برای کتاب های موجود عمل کنند.

رشد استخوانی

بلوغ اسکلتی درواقع اندازه گیری رشد بوده که اندازه، شکل و درجه مینرالیزاسیون استخوان جهت تخمین میزان نزدیکی آن به بلوغ کامل می باشد. ارزیابی بلوغ اسکلتی شامل بررسی دقیق عوامل متعدد و آگاهی اساسی از فرآیندهای مختلف دخیل در گسترش استخوان می باشد.

رشد طولی در استخوان های بلند اندام ها از طریق فرآیند استخوان بندی داخلی رخ می دهد. در مقابل، عرض استخوان ها با توسعه بافت اسکلتی مستقیماً از غشای فیبری افزایش می یابد. روش بعدی مکانیزمی است که در آن استخوان کالوارיום، استخوان های صاف لگن، کتف و تنه ی مندیبل شکل می گیرند. کلسیفیکاسیون اولیه در نزدیکی مرکز شاخه های استخوان های بلند در منطقه ای به نام مرکز استخوان سازی اولیه آغاز می شود. اگرچه بسیاری از استخوان های صاف، از جمله استخوان های مچ، به طور کامل از مرکز اولیه استخوان بندی می شوند، اما همه استخوان های بلند از مراکز ثانویه ای ایجاد می شوند که در غضروف انتهای استخوان ظاهر می شوند. رشد و بلوغ در این مراکز ثانویه مشابه روش ذکرشده در مراکز ابتدایی بوده و همراه با شکل گیری غضروف و تهاجم استئوکلاست ها و استئوبلاست ها می باشد.



نمایی شماتیک از استخوان سازی داخلی. بلوغ اسکلتی عمدتاً با میزان توسعه و استخوان بندی مراکز استخوان سازی ثانویه در اپیفیز ارزیابی می شود.

دیافیز بخشی از استخوان بوده که از مراکز اولیه ساخته شده است، درحالیکه اپیفیز بخشی از استخوان می باشد که از مراکز ثانویه شکل گرفته است. در صورتیکه بخش ثانویه به طور تهاجمی عمل استخوان سازی را انجام دهد، غضروف با استخوان جایگزین می گردد. بدین ترتیب استخوان تنها دارای لایه ای بسیار نازک از غضروف بوده و صفحه اپیفیزال استخوان دیافازال را از اپیفیز جدا می کند. بخشی از دیافیز که به صورت مماس بر اپیفیز قرار دارد متافیز نام داشته و نشان دهنده ی انتهای رشد استخوان است. تا زمانیکه صفحه غضروفی اپیفیزال وجود داشته باشد، هر دو بخش دیافیز و اپیفیز به رشد ادامه می دهد، و در نهایت تقسیم استئوبلاست ها متوقف شده و صفحه اپیفیزال استخوان بندی می شود. در این زمان ساختارهای استخوانی دیافیز و اپیفیز متصل شده و رشد متوقف می شود.

در دوره جنینی، توجه اصلی در رشد اسکلتی در ارتباط با تشخیص نارسایی ها می باشد. پایان دوره امبریونیک و آغاز جنینی با رویداد کلسیفیکاسیون مشخص می شود که از هفته 8 یا 9 شروع می گردد. در سیزدهمین هفته جنینی ، اکثر مراکز اولیه استخوان های توبولار به خوبی به دیافیز تبدیل شده اند و در بدو تولد ، تمام دیافیزها کاملاً استخوان بندی شده اند ، در حالی که اکثر اپی فیزها هنوز غضروفی هستند. استخوان سازی اپیفیز دیستال ران در دو ماه آخر بارداری آغاز می شود و این مرکز ثانویه در اکثر نوزادان در هفته 37 بارداری وجود دارد. به طور مشابه ، مرکز استخوان بندی برای اپیفیزی نزدیک استخوان بازو معمولاً در حدود هفته 40 بارداری ظاهر می شود. از سوی دیگر ، مراکز اپی فیزهای نزدیک استخوان ران و استخوان درشت نی در نوزادان در هفته 37 بارداری وجود ندارند ، اما در چند ماه اول زندگی ظاهر می شوند.

پس از تولد ، اپی فیزها به تدریج و به ترتیبی قابل پیش بینی استخوان بندی می شوند و در بلوغ اسکلتی با بدنه اصلی استخوان ترکیب می شوند. مقایسه میزان بلوغ اپی فیزها با استانداردهای طبیعی مربوط به سن ، پایه ای برای ارزیابی بلوغ اسکلتی است که اندازه گیری آن معمولاً "سن استخوان" یا "سن اسکلتی" نامیده می شود. عوامل تعیین کننده الگوی بلوغ طبیعی مشخص نبوده ، اما مسلم است که ژنتیک ، عوامل محیطی و هورمون ها ، مانند تیروکسین ، هورمون رشد و استروئیدهای جنسی، نقش مهمی ایفا می کنند. مطالعات روی بیماران مبتلا به جهش های ژنی برای گیرنده استروژن یا آنزیم آروماتاز نشان داده است که این استروژن است که مسئول اصلی همجوشی نهایی اپیفیزال است ، اگرچه بعید به نظر می رسد که استروژن به تنهایی مسئول تمام بلوغ اسکلتی باشد.

کاربردهای کلینیکی ارزیابی های استخوانی

مطالعه ی سن استخوانی امری مهم در آگاه سازی پزشک نسبت به بلوغ نسبی بیمار در زمان مشخصی از زندگی فرد بوده و در کنار سایر یافته های کلینیکی می تواند افراد نرمال را از افرادی که رشد نسبتاً بیشتر و یا کمتری دارند جدا نمود. ارزیابی پی در پی سن استخوانی بیانگر رشد کودک و یا نشان دهنده پیشرفت او طی درمان می باشد. در افراد نرمال سن استخوانی و سن شناسنامه ای تنها مجاز به اختلاف 10 درصدی می باشد. عدم تطابق های بیشتر بین سن استخوانی و سن شناسنامه ای در کودکانی که چاق بوده و یا بلوغ زودرس دارند رخ می دهد و سن استخوانی این کودکان از سن شناسنامه ای آن ها بیشتر می باشد.

بررسی بلوغ استخوانی دارای دو کاربرد عمده می باشد که عبارتند از: تشخیص اختلالات رشد و پیش بینی قد نهایی فرد.

تشخیص اختلالات رشد

ارزیابی سن استخوانی یکی از موارد بسیار مهم در تشخیص اختلالات رشد می باشد که در دو گروه متفاوت طبقه بندی می شوند که عبارتند از اختلالات رشد اولیه و ثانویه. مبنای این طبقه بندی اتیولوژی، پیش آگهی بیماری و درمان آن می باشد.

اختلالات رشد اولیه به دنبال نقص ذاتی در سیستم استخوانی رخ می دهد که از جمله آن می توان به دیسپلازی استخوان اشاره نمود. دیسپلازی استخوان می تواند ناشی از نقص ژنتیکی و یا اختلالات پیش از تولد باشد که منجر به کوتاه شدن دیافیز بدون تأخیر چشمگیر در بلوغ اپیفیزال می گردد. از این رو در این قبیل اختلالات رشد، رشد نرمال استخوان (به دنبال آن رشد بدن) دچار اختلال شده، درحالیکه سن استخوانی دچار اختلال نشده و یا اینکه تأثیر بسیار ناچیزی بر روی قد دارد.

اختلالات رشد ثانویه در ارتباط با فاکتورها و به طور عمده فاکتورهای خارج از سیستم ایمنی می باشد که بلوغ استخوانی و یا اپیفیزال را تحت تأثیر قرار می دهد. از جمله این فاکتورها می توان به موارد تغذیه ای، متابولیک و یا عوامل ناشناخته اشاره نمود (مشابه مواردی که در سندروم اختلال رشد ایدیوپاتیک مطرح می باشد). در اینگونه اختلالات و عقب ماندگی های رشد، سن استخوانی و قد هر دو به میزان مشابهی تحت تأثیر قرار می گیرند اما با درمان مناسب، زمینه بالقوه جهت رشد قد به میزان نرمال وجود دارد.

تمایز بین این دو دسته در مواردی که اختلاف بین سن استخوانی و کوتاهی قد بسیار اندک است مشکل می باشد. به طور کلی تمایز بین گروه اول و دوم اختلالات رشد را می توان با استفاده از نتایج یافته های کلینیکی و سن استخوانی تعیین نمود.

پیش بینی قد نهایی

قد نهایی یک کودک که تحت شرایط محیطی مطلوب زندگی می کند وابسته به وراثت او می باشد. قد نهایی یک کودک از طریق قد پدر و مادر او قابل ارزیابی می باشد. قد نهایی یک کودک با توجه به قد او در سنین اولیه رشد قابل پیش بینی نمی باشد. با این وجود افزایش قد و رشد کودکان متفاوت بوده به طوریکه در برخی افزایش قد در همان سال های ابتدایی رخ داده و در برخی دیگر سرعت افزایش قد پایین می باشد. از این رو علم به میزان رشد و درجه رشد، صحت پیش بینی قد نهایی فرد را افزایش می دهد. تنها راه عملی دستیابی به این آگاهی ارزیابی میزان بلوغ استخوانی از طریق رادیوگرافی مچ و دست می باشد. بدین ترتیب جدول هایی جهت پیش بینی قد نهایی براساس قد فعلی شخص، سن استخوانی، جنسیت، سن و سرعت رشد منتشر شده است.

یکی از روش های پیش بینی قد استفاده از نمودار استاندارد رشد می باشد. بدین ترتیب که قد فرد را اندازه می گیرند و عدد را بر روی نمودار استاندارد برده و با مشخصه سن روی محور افقی تطبیق می دهند که این عدد همان سن استخوانی فرد می باشد. در صورتیکه عدد به دست آمده بین صدک های 5 و 95 باشد، موارد مراقبتهای جهت رشد نرمال قد افراد توصیه می گردد. هرچه عدد به دست آمده نزدیک به صدک 50 باشد، صحت عدد به دست آمده بیشتر می باشد.

از دیگر متدهای پیش بینی قد و سن استخوانی که به طور متداول مورد استفاده قرار می گیرند Roche et al، Bayley-Pinneau و Tanner-Whitehouse می باشد. در تمامی این روش ها از رادیوگرافی های مچ دست جهت دستیابی به بلوغ استخوانی استفاده می شود که جمعیت مورد مطالعه کودکان نرمال از نظر رشد استخوانی می باشند که به عنوان مرجع در نظر گرفته می شوند. به طور کلی این روش ها به میزان 95٪ قابل اطمینان می باشد. همچنین در اعلام گزارش نهایی یک بازه ی متغیر 7-9 سانتی متری را نیز در نظر می گیرند. در نظر گرفتن این نکته حائز اهمیت می باشد که تخمین قد نهایی به میزان زیادی در ارتباط با وضعیت سلامت و یا در ریسک بودن کودک می باشد. فرمول زیر روش تخمین قد نهایی توسط Tanner و همکارانش می باشد.

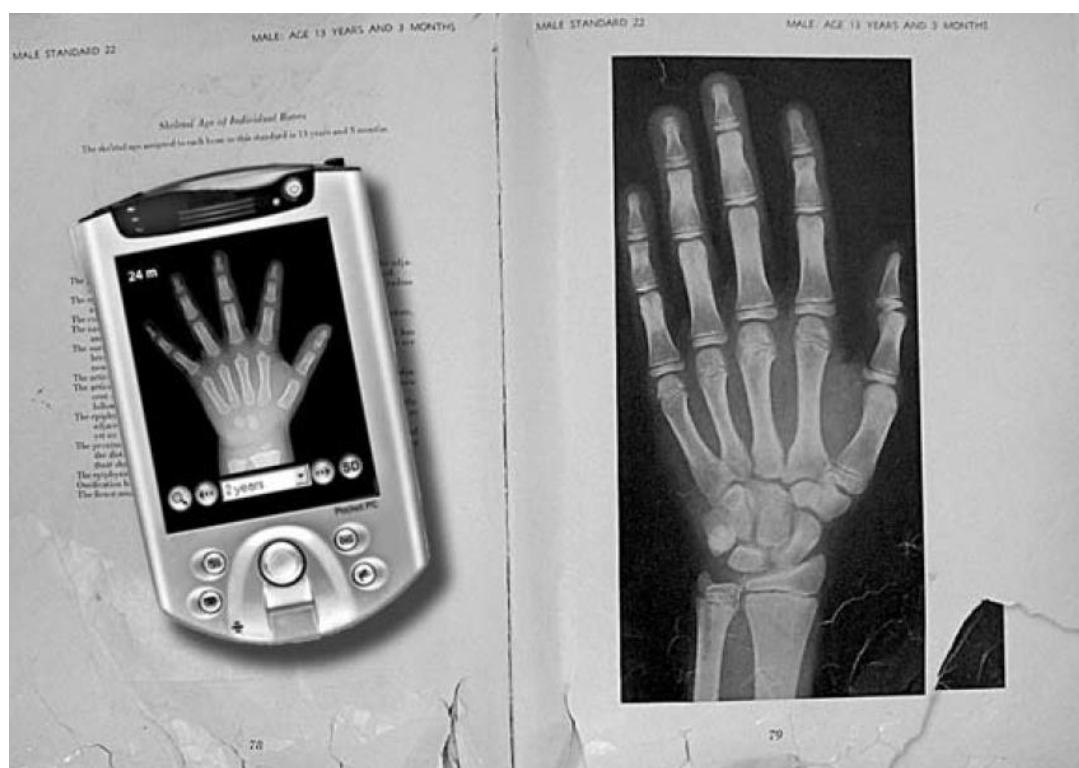
$$\text{Predicted Final Height} = \text{Height Coefficient} \times \text{Present Height (cm)} + \\ \text{Age Coefficient} \times \text{Chronological Age (years)} + \\ \text{Bone Age Coefficient} \times \text{Bone Age (years)} + \\ \text{Constant}$$

روش های متداول جهت ارزیابی های استخوانی

در ارزیابی رشد فیزیکی در کودکان، متغیرهای دخیل در میزان بلوغ به میزان اندکی از طریق سن شناسنامه ای قابل توصیف می باشند. بدین ترتیب برای چندین دهه، دانشمندان در جستجوی تکنیک های بهتری جهت دستیابی به میزان رشد از تولد تا بلوغ کامل بوده اند. اندازه گیری قد، وزن، توده بدنی و همچنین ارتباط نزدیک با میزان بلوغ بیولوژیک به دلیل تنوع وسیع در سایز بدن قابل اطمینان نمی باشد. همچنین وجود تنوع بالا در گسترش دندانی مانع استفاده از سن دندانی به عنوان معیاری برای بررسی بلوغ می باشد. ازطرفی سایر روش های کلینیکی دارای اشکالاتی در این زمینه می باشند. به عنوان مثال سن اولین قاعدگی یکی از مهم ترین اندیکاتورهایی بوده که

تنها در نیمی از جمعیت قابل استفاده می باشد. همچنین استفاده از رشد جسمی براساس طبقه بندی Tanner که به طور گسترده یکی از ابزار مفید در ارزیابی به شمار می آید، ذهنی بوده و محدود به دوره بلوغ می باشد.

سن اسکلتی و یا سن استخوانی رایج ترین ابزار جهت ارزیابی بلوغ بیولوژیک رشد انسان می باشد و از طریق بررسی پی در پی مراحل رشد استخوانی در رادیوگرافی های مچ دست به دست می آید. این تکنیک توسط متخصصین اطفال، جراحان ارتوپد و انسان شناسان فیزیکی که علاقه مند به مطالعه در زمینه ی رشد انسان هستند مورد استفاده قرار می گیرد و در حال حاضر به عنوان تنها اندیکاتور در دسترس، به بررسی کلی رشد از تولد تا بلوغ می پردازد. به علاوه میزان بلوغ استخوانی به دو ویژگی بستگی دارد: رشد ناحیه تحت استخوان سازی و میزان کلسیم موجود در محل موردنظر. با وجود اینکه این دو خصیصه با یکدیگر هم گام هستند، همیشه یکجا حضور داشته و از نخستین دوره رشد تا بزرگسالی از یک الگو و برنامه زمان بندی درست پیروی می کنند. بدین ترتیب انجام رادیوگرافی معیاری ارزشمند جهت تخمین رشد و بلوغ نرمال و یا غیرنرمال می باشد.



مقایسه اطلس سنتی Greulich و Pyle که برای تعیین بلوغ استخوان از رادیوگرافی دست استفاده می شد و جایگزین الکترونیکی آن تصویر سمت چپ، اطلس دیجیتالی رادیوگرافی دست "idealized" که می تواند با استفاده از PAD (personal digital assistant) به کار گرفته شود.

امروزه تکنیک های Greulich and Pyle و Tanner-Whitehouse (TW2) بیشترین استفاده در تعیین سن استخوانی را دارند. با وجود تفاوت در تئوری روش، هر دو آن ها بر پایه ی شناخت اندیکاتورهای بلوغ نظیر تفاوت های رادیوگرافیک موجود در اپیفیز استخوان های توبولار از مراحل ابتدایی استخوان سازی تا ادغام آن با دیافیز و یا تغییرات در صفحات استخوانی تا گرفتن شکل نهایی و اندازه بالغ آن می باشد.

استانداردهای مطرح شده توسط Greulich and Pyle بدون شک جزء محبوب ترین روش ها بوده و شامل دو مجموعه از اطلاعات استاندارد دریافتی از رادیوگرافی های مچ دست پسران و دختران سفیدپوست سطح متوسط بوده که در بین سال های 1931 – 1942

در مطالعه ای شرکت داده شده اند. در این مجموعه هریک از سنین استخوانی در کنار سنین شناسنامه ای کودکان حاضر در مطالعه قرار گرفت. به هنگام استفاده از روش Greulich and Pyle رادیوگرافی انجام شده با رادیوگرافی های موجود در اطلس مقایسه شده و مشابه ترین مورد موجود در اطلس به عنوان سن استخوانی کودک گزارش می گردد. سرعت بالای دستیابی به سن استخوانی و راحتی آن، این اطلس را به محبوب ترین و متداول ترین رفرنس جهت تعیین سن استخوانی در سراسر دنیا تبدیل کرده است.

در زیر بنای اطلس Greulich and Pyle این فرضیه ها وجود دارد که در کودکان سالم بلوغ اسکلتی یکنواخت است، همه استخوان ها دارای سن اسکلتی یکسان هستند و ظاهر و توسعه مراکز بدن از الگوی ثابتی پیروی می کنند. با این حال ، شواهد قابل توجهی نشان می دهد که طیف وسیعی از تنوع طبیعی در الگوی استخوان بندی استخوان های مختلف دست و مچ وجود دارد و این تنوع از نظر ژنتیکی تعیین می شود. در حقیقت ، بیشتر استانداردهای اطلس شامل استخوان هایی است که از نظر میزان بلوغ تفاوت قابل توجهی دارند.