

## Physical Structure Study of Bone Marrow Regarding Fractal Model and Diffusion Limited Growth Phenomenon

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Original research

#### Authors

Salehian P.\* PhD,  
Mohaghegh A.<sup>1</sup> MD,  
Khosravi M.<sup>1</sup> MD

#### How to cite this article

Salehian P, Mohaghegh A, Khosravi M. Physical Structure Study of Bone Marrow Regarding Fractal Model and Diffusion Limited Growth Phenomenon. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2017; 1(1):3-8.

### ABSTRACT

**Aims** The normal architecture of bone marrow apparently is simple; however, there is an important feature that immature elements of bone marrow are never seen in peripheral blood of normal subjects and we can find these elements only in special conditions such as metastasis or leukemia. The aim of this study was to investigate the physical structure of bone marrow regarding fractal model and diffusion limited growth phenomenon.

**Materials & Methods** The archived slides of bone marrow biopsies (n=31) were obtained from pathology lab of Rassoul Akram hospital and were studied by Image cytometric method using Image-Pro Plus software. In this method, total surface of cells (Sc), the surface of cell nuclei (Sn) and the number of bone marrow cells (Nn) were computed and the fractal indices were calculated by  $N=Kr^{Df}$  formula.

**Findings** Fractal indices Sc, Sn and Nn were found as  $Df Sc=1.72\pm 0.16$ ,  $Df Sn=1.65\pm 0.16$  and  $Df Nn=1.7\pm 0.13$ .

**Conclusion** In normal conditions, the fractal indices are about 1.7 at two- and three-dimensional levels. This study, which was performed for the first time in Iran, shows that the structure of the bone marrow is fractal.

**Keywords** Bone Marrow; Diffusion; Fractals; Microenvironment

\*Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

<sup>1</sup>Medicine Department, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

#### Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111

Phone: +98 (21) 44670888

Fax: +98 (21) 44670432  
piroozsalehian@yahoo.com

#### Article History

Received: August 28, 2015

Accepted: January 9, 2016

ePublished: February 15, 2017

### CITATION LINKS

[1] Computer recreations [2] The science of fractal images [3] The beauty of fractals [4] Computer recreations: Leaping into Lyapunov space [5] Characterization of bifurcating structure of blood vessels using fractal dimension [6] Physical mechanisms underlying neurite outgrowth: A quantitative analysis of neuronal shape [7] Fractal and integer-dimensional geometric analysis of pigmented skin lesions [8] Fractal analysis of interstitial lung abnormalities in chest radiography [9] Malignancy associated changes in Cervical Smears: Systematic changes in cytometric features with the grade of dysplasia [10] Morphogenesis of the bone marrow: Fractal structures and diffusion limited growth [11] Hematopoietic growth factors: Understanding functional diversity and structural terms [12] Anderson's pathology [13] Robbins & Cotran pathologic basis of disease [14] Morphogenesis of the bone marrow: Fractal structures and diffusion limited growth [15] Fractal dimension of the bone marrow in metastatic lesions [16] Application of Fractal analysis in hyperparathyroidism

درخت خاص با پراکندگی آماری شاخه‌های اصلی همان درخت برابر است (شکل ۱).



شکل ۱) برابری پراکندگی شاخه‌های کوچک درخت با شاخه‌های اصلی

پراکندگی اجزا در یک ساختمان یا پدیده فراکتالی از فرمول  $N=K r^{Df}$  پیروی می‌کند که در آن  $N$  تعداد اجزا،  $R$  شعاع کره یا دایره‌ای که آن اجزا را در خود محدود کرده است،  $K$  عدد ثابت و  $Df$  ضریب فراکتالی آن جسم است.  $Df$  معرف هر جسم فراکتالی است، بدین معنی که با در دست داشتن  $Df$  می‌توان پراکندگی اجزا جسم را محاسبه نمود و شکل هندسی آن را پیش‌بینی کرد. طی سال‌های اخیر در علوم پزشکی نیز همانند علوم دیگر همچون فیزیک و شیمی، برای تعریف ساختار فیزیکی اجزای مختلف بدن از هندسه فراکتالی استفاده شده است. نمونه این مطالعات را می‌توان در بررسی ساختارهای عروق خونی<sup>[3]</sup> یا پراکندگی نورون‌های مغزی یافت<sup>[4]</sup>. همچنین از این مطالعات برای تعیین الگوی پاتولوژیک ضایعات مختلف استفاده شده است. به عنوان مثال برای تفسیر پراکندگی ضایعات پیگمانته پوست<sup>[5]</sup>، نماهای غیرطبیعی عکس‌های قفسه سینه در بیماری‌های نسج بینابینی ریه (ILD)<sup>[6]</sup> و تفسیر درجه‌بندی پاپ اسمیر<sup>[7]</sup> از هندسه فراکتالی استفاده شده و نمونه‌های بی‌شمار دیگری نیز در مجلات مختلف ثبت شده است. به نظر می‌رسد چگونگی پراکندگی سلول‌های مغز استخوان، رشد و تکوین آنها و پراکندگی استروما و بافت چربی نیز می‌بایست از خواص مدل‌های فراکتالی تبعیت کند. سلول‌های پیش‌ساز خونی در  $Microenvironment$  (محیط کوچک دور سلول‌ها در مغز استخوان) توسط فاکتورهای مختلفی نگهداری می‌شوند<sup>[10]</sup> که شامل موارد ذیل است:

۱. یک شبکه به‌ظاهر نامنظم ساختارهای منشعب عروقی.
۲. سلول‌های استروما که به‌صورت غیرهمگن در تمام مغز استخوان پراکنده شده‌اند.
۳. یک ماتریکس خارج سلولی ناهمگن که در جهت‌های مختلفی قرار گرفته است. ساختار مغز استخوان، ساختمان سه‌بعدی را تأمین و تقابل بین اجزای مختلف مغز استخوان را تضمین می‌کند. این تقابلهای توسط مکانیزم‌های پیچیده‌ای کنترل می‌شوند که نتیجه آنها ایجاد الگوها و میانگین‌های تکثیری است که ما آنها را به عنوان  $Normal Range$  می‌شناسیم<sup>[8]</sup>. نکته مهمی در بافت مغز استخوان در حالت نرمال و غیرطبیعی در این امر نهفته است که در حالت نرمال میزان معینی از سلول‌های نرمال و کاملاً بالغ اجازه ورود به گردش خون را دارا بوده و  $Microenvironment$  مغز استخوان که از مجموع مولکول‌های پروتئینی و گلیکوپروتئینی تشکیل شده است، با اتصالات خاص خود و ساختمان‌های عروقی شرایطی را اعمال می‌نماید که طی آن سلول‌های نارس مغز استخوان به هیچ وجه حق و اجازه ورود به گردش خونی که تقریباً در آن شناورند را ندارند. فاکتورهای رشد متعددی از قبیل

## بررسی ساختار فیزیکی مغز استخوان بر مبنای مدل ریاضی فراکتال‌ها و پدیده‌های رشد محدود به انتشار

پیروز صالحیان \* PhD

پژوهشکده تحقیقات سلولی، مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

عارفه محقق MD

گروه پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مهدی خسروی MD

گروه پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

**اهداف:** ساختار مغز استخوان ساده به نظر می‌رسد، ولی ویژگی مهمی دارد که سال‌ها مورد توجه خون‌شناسان و پاتولوژیست‌ها بود. آن ویژگی این است که عناصر نارس مغز استخوان وارد گردش خون نمی‌شوند و فقط در شرایط خاصی نظیر متاستاز به مغز استخوان یا سرطان‌های خون این پدیده رخ می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی ساختار فیزیکی مغز استخوان بر مبنای مدل ریاضی فراکتال‌ها و پدیده‌های رشد محدود به انتشار بود.

**مواد و روش‌ها:** لام‌های ۳۱ نمونه بیوپسی مغز استخوان از آرشیو نمونه‌های پاتولوژی بخش آسیب‌شناسی بیمارستان رسول اکرم<sup>(ع)</sup> دریافت شد و به روش پردازش تصویر (Image Cytometry) با استفاده از نرم‌افزار Image-Pro Plus بررسی شد. در این روش سطح چربی مغز استخوان، سطح هسته‌های سلولی و سطح کلی دایره در سطوح دایره متحدالمرکز انتخابی محاسبه شد و از فرمول  $N=K r^{Df}$  نیز ضریب فراکتالی مغز استخوان حاصل شد.

**یافته‌ها:** ضریب فراکتالی در هر سه مورد یعنی سطح کلی سلولی ( $Sc$ ) و سطح هسته‌های سلولی ( $Sn$ ) و تعداد سلول‌های مغز استخوان آنالیز شد، میزان ضریب فراکتالی متوسط روی سطوح سلولی  $Df Sc=1/77 \pm 0/16$ ، برای سطح هسته سلول‌ها  $Df Sn=1/65 \pm 0/16$  و برای تعداد کل سلول‌ها  $Df Nn=1/70 \pm 0/13$  بود.

**نتیجه‌گیری:** در شرایط نرمال ضریب فراکتالی در سطح دوبعدی و سه‌بعدی حدود ۱/۷ است. با روش این مطالعه که برای اولین بار در ایران انجام شد، ثابت شد که ساختار مغز استخوان شکل فراکتالی دارد.

**کلیدواژه‌ها:** مغز استخوان، فراکتال، انتشار، محیط کوچک

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۶/۰۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۱۹

\*نویسنده مسئول: piroozsalehian@yahoo.com

### مقدمه

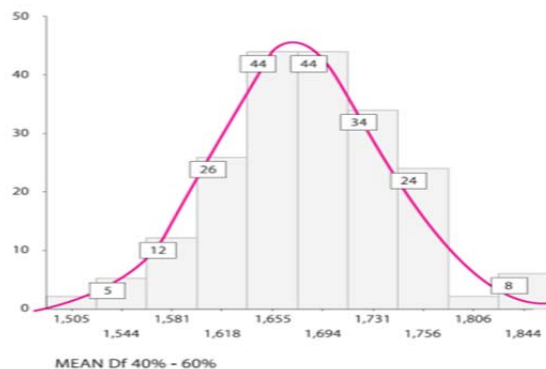
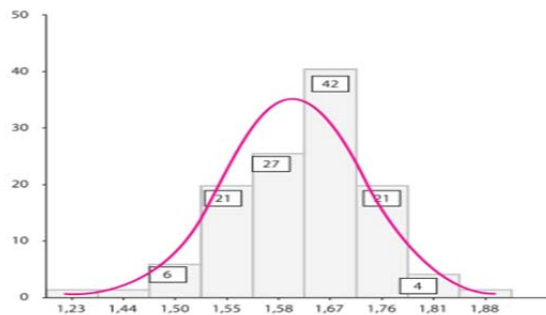
دانشمندان از سال‌ها قبل، به فکر تعریف مدلی ریاضی برای اجسام طبیعی بودند، تا اینکه در سال ۱۹۷۹ دانشمند آلمانی بی‌ماندربوات با تعریف نوعی هندسه ناقلیدسی، به نام هندسه فراکتالی این مشکل را حل نمود. در واقع با استفاده از این نوع هندسه ناقلیدسی می‌توان ساختمان‌هایی همچون درخت، کریستال‌های برف و خوشه‌های کهکشان را که از نظر مورفولوژیک از هندسه ساده اقلیدسی پیروی نمی‌نمایند، از لحاظ ریاضی تعریف نمود<sup>[1]</sup>. به تدریج با استفاده از قوانین هندسه فراکتالی سعی شد تا پدیده‌های طبیعی همچون انتشار مواد در محیط‌های سیال نیز تعریف شود.

به این ترتیب مشخص شد که میزان پراکندگی ذرات در حال انتشار در این محیط‌ها از هندسه فراکتالی پیروی می‌کند<sup>[2]</sup> که در واقع مبنای تعریف پدیده‌های رشد، محدود به انتشار (Diffusion Limited Growth Phenomena) است. فراکتال‌ها، اجسام یا پدیده‌هایی هستند که پراکندگی هر یک از اجزای آنها با پراکندگی کل برابر است. به عنوان مثال پراکندگی شاخه‌های کوچک یک نوع

اگر  $X$  نمایانگر  $Sn$  الگوی فضایی مغز استخوان از ابعاد فراکتالی با ضریب فراکتالی  $Df$  تبعیت کند، پس در هر شعاع دایره  $r$  فرمول  $X \sim r^{Df}$  صدق خواهد کرد، بنابراین  $Df$  از شیب خط رگرسیون نمودار  $\log r - \log X$  حاصل می‌شود. درونی‌ترین شعاع دایره  $7/57$  میکرومتر (معادل  $377$  پیکسل) بود. برای محاسبه ضریب زاویه خط رگرسیون از نرم‌افزار Excel 5 استفاده شد. تمامی محاسبات آماری و مقایسه‌های انجام‌شده (آزمون  $T$ ) توسط نرم‌افزار SPSS 7 انجام شد.

### یافته‌ها

بر اساس سه پارامتر آنالیزشده، ساختار فضایی سلول‌های مغز استخوان فراکتالی بود (نمودار ۱؛ الف تا ج).



نمودار ۱) نمایش پراکندگی بُعد فراکتالی سطح سلول (الف)، هسته سلول (ب) و سلول‌ریته نرمال (ج)

میزان متوسط ضریب فراکتالی ( $Df$ ) برای سطح سلولی ( $Sc$ )  $1/72 \pm 0/16$ ، برای سطح هسته سلول‌ها ( $Sn$ )  $1/65 \pm 0/16$  و برای تعداد سلول‌ها ( $Nn$ )  $1/70 \pm 0/13$  بود. میزان متوسط ضریب فراکتالی برای نمونه‌ها با سلول‌ریته  $60-40\%$  معادل  $1/68 \pm 0/13$  محاسبه شد (جدول ۱ و ۲).

سلول‌ریته متوسط در ۱۲۴ تصویر میکروسکوپی  $55/51 \pm 22/00\%$  بود. برای رد کردن هر گونه اشتباه در محاسبه ضریب فراکتالی متوسط، ضریب فراکتالی برای ۵ سطح دایره‌ای متحدالمرکز بزرگ‌تر نیز مجدداً محاسبه شد. نتایج این بررسی با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه اصلی اختلاف معنی‌داری نداشت ( $p \geq 0/05$ ). این یافته نشان داد که اگر سطوح دایره‌ای بزرگ‌تری نیز در مطالعه استفاده می‌شد، نتایج به‌دست‌آمده تفاوت معنی‌داری با نتیجه فعلی نداشت. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه نعیم و همکاران<sup>[11]</sup> توسط آزمون  $T$  مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $p \leq 0/05$ ; جدول ۳).

لنفوکین‌ها، سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و رسپتورهای آنها همراه مولکول‌های پیچیده‌ای نظیر اینتگرین‌ها در چگونگی تکامل و پرورش سلول‌های مغز استخوان نقش اساسی ایفا می‌کنند<sup>[9]</sup> و مجموع ساختارهای خاصی را تولید می‌نمایند که در مورفولوژی به نظر می‌رسد از "واحدهای تکرارشونده" تشکیل شده‌اند<sup>[10]</sup>. این واحدها بین فضای چربی جایگزین شده‌اند و در شرایطی که ابعاد هندسی و روابط ساختار هندسی‌شان محفوظ بماند، آزادسازی ( $Re-Release$ ) سلول‌های بالغ را کنترل می‌نمایند. نکته مهم در مورد ضریب فراکتالی وجود دارد و آن اینکه ضریب فراکتالی ساختار بیولوژیک عددی بین  $1/6-1/7$  است (چرا که ضریب فراکتالی در پدیده‌های رشد محدود به انتشار عددی بین  $1/6-1/7$  است).

هدف از این مطالعه بررسی ساختار فیزیکی مغز استخوان بر مبنای مدل ریاضی فراکتال‌ها و پدیده‌های رشد محدود به انتشار بود.

### مواد و روش‌ها

لام‌های مغز استخوان ۳۱ بیمار از آرشیو نمونه‌های پاتولوژی بخش آسیب‌شناسی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) از مهر ۱۳۷۰ الی مهر ۱۳۷۵ انتخاب شدند. نمونه‌ها همگی از ناحیه Iliac Crest بیماران تهیه شده بود و مربوط به بیمارانی بود که برای بررسی آنمی ترومبوسیتوپنی، لوکمی، مالتیپل میلوم یا تومورهای متاستاتیک (قبل یا بعد از درمان) به این مرکز مراجعه کرده بودند. از ۳۱ لام منتخب، ۲۱ عدد مربوط به مراجعان مرد و ۱۰ عدد مربوط به مراجعان زن بود که سن متوسط آنها ۵۰ سال (از ۱۸ تا ۷۵ سال) و طول هر یک از نمونه‌ها حدود ۲-۱ سانتی‌متر بود و با پروسه‌های روتین فیکس، دکلسیفیه، دهیدراته و پارافینه شده بودند. نمونه‌ها به قطرهای ۵-۳ میکرومتر برش داده شده بودند و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ شده بودند.

نمونه‌ها در زیر میکروسکوپ نوری از لحاظ ساختمانی و همچنین بیماری‌های مغز استخوان بررسی شدند. تمامی برش‌های لام‌های وارد شده در این مطالعه از نظر مورفولوژی نرمال بودند و هیچ ساختمان غیرطبیعی یا پروسه بیماری در آنها مشاهده نشده بود. برای مطالعه مورفولوژیک از نمونه‌ها با بزرگ‌نمایی ۲۰، توسط یک دستگاه Cas.200، عکس‌برداری کامپیوتری (Capture) شد. از هر لام چهار منطقه مختلف به‌صورت کاملاً اتفاقی (Random) تصویری تهیه شد و در تمامی تصاویر یک گروه سلولی (نه چربی) در مرکز تصویر قرار داده شد. در کل ۳۱ نمونه مغز استخوان و ۱۲۴ تصویر میکروسکوپی به‌روش پردازش تصویر (Image Cytometry) با استفاده از نرم‌افزار Image Pro Plus بررسی شد. در هر تصویر ۸ سطح دایره‌ای شکل متحدالمرکز آنالیز شد. هر دایره، سطحی دو برابر دایره درونی‌اش داشت. در هر سطح دایره‌ای، سطح کلی سلولی ( $Sc$ ) اندازه‌گیری شد (اندازه آن از طریق کسر نمودن سطح کل دایره از سطح چربی به دست آمد) و سطح کل تمامی هسته‌های سلولی ( $Sn$ ) نیز آنالیز شد. به‌علاوه، ۹ نمونه از ۳۶ تصویر میکروسکوپی که از ۳۱ نمونه به‌صورت کاملاً اتفاقی (Random) انتخاب شده بودند، پرینت شدند و با چهار سطح دایره‌ای متحدالمرکز به تعداد هسته‌ها، به‌صورت دستی بررسی شدند. بنابراین سه پارامتر متفاوت ولی در عین حال مرتبط به هم از لحاظ شکل و بُعد فراکتالی آنالیز شدند: ۱- سطح کل سلولی  $Sc$  (تفریق سطح کل مغز استخوان از سطح چربی)، ۲- سطح هسته‌ها ( $Sn$ ) و ۳- تعداد سلول‌های مغز استخوان  $Nn$  (تعداد هسته‌ها).

جدول ۱) لگاریتم طبیعی پارامترهای سلولی Sc و Sn به همراه میزان سلولاریته و بعد فراکتالی

| Ln r           | Ln Sn    | Ln Sc     |       |          |
|----------------|----------|-----------|-------|----------|
| ۲/۰۲۴۱۹۳       | ۵/۹۰۲۶۳۳ | ۶/۲۵۷۶۶۸  |       |          |
| ۲/۳۷۷۶۹۳       | ۶/۰۶۳۷۸۵ | ۶/۱۸۶۴۸۴۸ |       |          |
| ۲/۷۳۲۴۱۸       | ۶/۵۸۲۰۲۵ | ۷/۳۰۳۸۴۳  |       |          |
| ۳/۰۷۱۳۰۳       | ۷/۰۲۷۳۱۵ | ۷/۱۸۷۴۳۵۹ |       |          |
| ۳/۴۱۸۳۸۲       | ۷/۶۴۴۹۱۹ | ۸/۵۷۲۲۴۹  |       |          |
| ۳/۷۶۹۵۳۷       | ۸/۶۳۳۱۹۷ | ۸/۱۸۹۵۰۸۲ |       |          |
| ۴/۱۱۵۱۲۷       | ۹/۱۴۴۵۲۱ | ۹/۳۹۸۳۱۳  |       |          |
| ۴/۴۶۰۱۴۴       | ۹/۸۴۷۲۸۸ | ۱۰/۸۰۹۰۴  |       |          |
| سلولاریته ۴۵ % |          |           |       |          |
|                |          |           | Df Sn | ۱/۶۸۷۶۹  |
|                |          |           | Df Sc | ۱/۷۴۳۰۵۷ |

جدول ۲) لگاریتم طبیعی پارامترهای سلولی Sc، Sn و Nn به همراه میزان سلولاریته و بعد فراکتالی

| Ln r           | Ln Sn    | Ln Sc    |          |          |
|----------------|----------|----------|----------|----------|
| ۲/۰۲۴۱۹۳       | ۵/۸۳۷۷۳  | ۶/۵۸۳۴۰۹ |          |          |
| ۲/۳۷۷۶۹۳       | ۶/۱۶۵۴۱۸ | ۷/۳۳۸۲۳۸ |          |          |
| ۲/۷۳۲۴۱۸       | ۶/۶۹۹۵   | ۸/۰۳۴۲۰۷ |          |          |
| ۳/۰۷۱۳۰۳       | ۷/۲۶۶۱۲۹ | ۸/۵۲۶۱۵۳ |          |          |
| ۳/۴۱۸۳۸۲       | ۷/۸۲۶۴۴۳ | ۹/۲۷۰۰۲۳ | ۴/۸۵۹۸۱۲ |          |
| ۳/۷۶۹۵۳۷       | ۸/۳۸۱۱۴۴ | ۹/۷۹۳۵۶۱ | ۵/۳۰۸۲۶۸ |          |
| ۴/۱۱۵۱۲۷       | ۹/۰۸۰۲۳۲ | ۱۰/۳۷۶۲۷ | ۵/۹۳۴۸۹۴ |          |
| ۴/۴۶۰۱۴۴       | ۹/۶۶۱۲۲۵ | ۱۱/۱۹۸۴۲ | ۶/۵۳۰۸۷۸ |          |
| سلولاریته ۶۶ % |          |          |          |          |
|                |          |          | Df Sn    | ۱/۶۰۷۴۳۱ |
|                |          |          | Df Nn    | ۱/۶۲۴۴۰۸ |
|                |          |          | Df Sc    | ۱/۸۳۴۰۹۳ |

جدول ۳) مقایسه مقادیر Critical و Calculated از T در هر یک از پارامترهای سلولی

| پارامتر        | T Calculated | T Critical | a    |
|----------------|--------------|------------|------|
| سلولاریته      | ۱/۰۹         | ±۱/۶۹۸     | ۰/۰۵ |
| Df Sc          | ۱/۴۶         | ±۱/۶۹۸     | ۰/۰۵ |
| Df Sn          | ۰/۶۸         | ±۱/۶۹۸     | ۰/۰۵ |
| Df Nn          | ۰/۸۴         | ±۲/۰۴۲     | ۰/۰۵ |
| Df Mean 40-60% | ۰/۸۴         | ±۱/۶۹۸     | ۰/۰۵ |

### بحث

در فرآیندهای پاتولوژیک که به هر دلیل مغز استخوان، مورد نفوذ یا تهاجم عوامل قرار گیرد، مثلاً سلول‌های سرطان‌های دوردست در آنجا کاشته شوند (Metastasis) یا عوامل عفونی نظیر گرانولوم سلی در آنجا مستقر شود، سلول‌های مغز استخوان به طور کلی به هم می‌ریزد، به گونه‌ای که در خون محیطی عناصر نابالغ و نارس مغز استخوان به وفور یافت می‌شود که سال‌های زیادی این پدیده با علت نامعلوم را، Leuko erythroblastic-Changes می‌نامیند [12] و آن را به دلیل اشغال مغز استخوان توسط عوامل دیگر می‌دانستند که تا این تاریخ نیز پاتوژن آن به درستی تشریح نشده است. مغز استخوان بافت اصلی و عنصر بسیار مهمی در خون‌سازی است که اهمیت و نقش عمده‌ای را ایفا می‌نماید. در شرایطی که علایم بالینی بیماری‌های مغز استخوان که سردسته آنها سرطان‌های خون است عارض شود، از نظر تشخیصی با سوزن بیوپسی و نمونه‌برداری از آن و مقایسه آن با خون محیطی به سادگی می‌توان تشخیص داد، ولی شرایطی وجود دارد که گاهی تشخیص بسیار مشکل بوده و از نظر مورفولوژی سلولی تشخیص قطعی منوط به "صبر" و پیگیری (Follow-up) بیمار است، تا

مشخص شود که آیا تشخیص بالاخره سرطان است یا خیر؟ و این که آیا بیماری پیشرفت می‌کند که نامی برای آن بگذاریم، یا پسرقت می‌کند یا حداقل "درجا" باقی خواهد ماند؟ این گروه بیماری‌های نامعلوم را در علم هماتولوژی در گروه MDS (Myelodysplastic SYND) جای داده‌ایم [13]، ولی از نظر عملی کار خاصی برای این بیماران نمی‌توان انجام داد. در گروه نخست تشخیص در مرحله بالینی بسیار ساده است ولی نکته مهم این است که در این مرحله، درمان در برخی از موارد با شکست مواجه شده و بیمار جان می‌سپارد، در گروه دوم نیز پزشک یک نظاره‌گر منفعل خواهد بود. علت این دو پدیده این است که شرایط "پیش‌بالینی" (Preclinical) یا "پیش‌آزمایشگاهی" (Prelab) هنوز در این بیماری‌ها یا در افراد مستعد (نظیر مجروحان شیمیایی جنگ، کسانی که به دلایل سرطان‌های دیگر شیمی‌درمانی می‌شوند و کسانی که داروهایی برای رد پیوند مصرف می‌نمایند) وجود ندارد و نمی‌توان از آن شواهد شیمیایی، بیولوژیک یا هیستولوژیک نتایج بالینی گرفت و اقدام به پیشگیری نمود. دیدگاه جدید بررسی "بُعد فراکتالی" ساختار مغز استخوان این امکان را فراهم می‌سازد که با مدل‌سازی نمونه‌های نرمال و تعیین ابعاد فراکتالی و ایجاد روش‌های استاندارد به کمک نسخه‌های تصویربرداری سلولی (Cellular Image Analyzer) و بدون انجام آزمایش‌های شیمیایی یا ایمونوسایتوپاتولوژیک یا سایر موارد پیچیده دیگر "طرح فراکتالی" نمونه مورد نظر را به سرعت بررسی نمود. بدیهی است در صورتی که نیوپلاسم (یا سرطان) باعث اشغال مغز استخوان توسط عنصر غیرخودی (Non-Self) و غیرهماتولوژیک شود، طرح مزبور را در ابعاد قابل اندازه‌گیری ریاضی، ولی غیرقابل رویت به هم خواهد زد و این دستاورد بسیار مهمی در تشخیص شرایط پیش‌سرطانی است. با این روش علاوه بر تشخیص‌های پیش‌کلینیکی امکان بسیار مهم‌تری به دست می‌آید و آن بررسی شرایط بیمارانی است که تحت شرایط درمان بوده و ممکن است هر لحظه به داروهای شیمی‌درمانی مقاوم شوند و عود نمایند که متأسفانه با تکنولوژی کنونی، عود تنها در شرایطی تشخیص داده می‌شود که در بسیاری موارد، کار از کار گذشته است. می‌توان پیش‌بینی نمود که یک Remission یا پسرقت سرطان خون در مغز استخوان با یک بهبود بُعد فراکتالی و یک عود با وخامت بُعد فراکتالی همراه خواهد بود. مغز استخوان نه تنها محل ذخیره سلول‌های بنیادی است، بلکه Microenvironment بی‌نظیری را ایجاد می‌کند که در آن تکثیر و تمایز (Differentiation) سلول‌های پیش‌ساز انجام می‌گیرد. به علاوه مغز استخوان محل تنظیم آزادسازی سلول‌های کاملاً تمایز یافته نیز است. بین شبکه‌های سینوزوئیدال مغز استخوان، دسته‌های سلول‌های هماتوپوئیتیک و سلول‌های چربی قرار گرفته است. لازم به ذکر است سلول‌های چربی از تجمع چربی در سلول‌های آدوانتیس ایجاد می‌شوند. سلول‌های تمایز یافته خونی از طریق مهاجرت بین سلولی از بین سلول‌های اندوتلیال به داخل این سینوزوئیدها راه می‌یابند. در بیوپسی‌های سالم مغز استخوان در افراد بالغ نسبت بین سلول‌های هماتوپوئیتیک به سلول‌های چربی حدود ۱:۱ است (بین ۶۰-۴۰% و به طور متوسط ۵۰%) نسبت سلول‌ها در مغز استخوان به صورت نرمال شامل ۶۰% گرانولوسیت و پیش‌سازهای آن، ۲۰% سلول‌های پیش‌ساز اریترئوئید و ۱۰% لنفوسیت و منوسیت و پیش‌سازهای آن و ۱۰% سلول‌های ناشناخته و استروما است. بنابراین نسبت نرمال سلول‌های میلوئید به اریترئوئید حدود ۳:۱ است. بیشترین سلول‌ها در رده میلوئید شامل میلوئوسیت‌ها،

(هیپوسلولاریتی) شود و این با کاهش ضریب فراکتالی از استاندارد پدیده‌های رشد محدود به انتشار همراه خواهد بود. مکانیزم‌های خودتنظیم که در نیوپلاسم‌های بدخیمی مانند لوکمی‌ها وجود دارند با ساختارهای ایجاد شده از طریق پدیده‌های رشد محدود به انتشار مغایرت دارند. این مکانیزم‌ها باعث افزایش سلول‌های تومورال می‌شوند که نتیجه افزایش سلولاریته مغز استخوان و ازدست‌دادن ساختار فراکتالی مناطق درگیر خواهد بود. ساختار فراکتالی و فضایی مغز استخوان ممکن است در حالات پاتولوژیک تغییر کند و این تغییرات ممکن است باعث ایجاد ساختارهای مغایر با پدیده‌های رشد محدود به انتشار شود. بنابراین مطالعات ساختار فراکتالی ضایعات مغز استخوان ممکن است بتواند در تشخیص زودرس و تعیین پیش‌آگهی برخی بیماری‌های هماتولوژیک کمک‌کننده باشد. به‌علاوه نشان‌دادن اینکه پراکندگی سلولی در مغز استخوان به‌صورت فراکتالی است، می‌تواند راه جدیدی برای تفسیر مدل دوباره‌سازی و تمایز سلول‌های هماتوپوییتیک باشد. در سال ۱۹۹۸، سهیمی و همکاران طی انتشار مقاله‌ای با عنوان "ابعاد فراکتالی مغز استخوان در ضایعات متاستاتیک" ثابت کرده‌اند در زمانی که مغز استخوان سرطان‌ها متاستاز می‌دهند، ضریب فراکتالی از عدد نرمال  $1.0 \pm 0.172$  به  $2.0 \pm 0.198$  افزایش می‌یابد. این یافته به وضوح نشان می‌دهد که فقدان ساختار برخالی فراکتالی "Fractal" در ضایعات متاستاتیک می‌تواند منجر به ازدست‌دادن سیستم مهار مکانیزم‌های تنظیمی ساختاری مغز استخوان شده و "محیط داخلی" Milieu-interior مغز استخوان را به‌گونه‌ای به‌هم بریزد که تغییرات خون محیطی نظیر *roblostosis Leuko-eryth* ایجاد نماید. همچنین ممکن است این یافته راهی برای تفسیر فیزیوپاتولوژی بیماری‌های مغز استخوان فراهم نماید. *اس‌ا‌رگان* و همکاران از دانشکده پزشکی دانشگاه ازبک در سال ۲۰۰۹ مقاله‌ای منتشر کرده‌اند که در آن از محاسبه ضریب فراکتالی استخوان در تصاویر "جذب کلسیم" با کمک روش X-Ray برای تشخیص تاثیر هیپرپارابیدیسیم ناشی از آدنوم پاراتیروئید می‌تواند به‌منظور افتراق با سایر عوامل *Osteoporosis* به کار گرفته شود. لازم به ذکر است برای تعیین و اثبات عدم فراکتالی بودن پروسه‌های پاتولوژیک مغز استخوان نیاز به تحقیقات بیشتر در هر یک از زمینه‌های بیماری وجود دارد و توصیه ما به محققان محترم بعدی این است که در زمینه اعداد فراکتالی در سایر بیماری‌های خونی به مطالعه و تحقیق بپردازند.

### نتیجه‌گیری

در شرایط نرمال، ضریب فراکتالی در سطح دو بُعدی و سه بُعدی حدود ۱/۷ است. با روش این مطالعه که برای اولین بار در ایران انجام شد ثابت شد که ساختار مغز استخوان شکل فراکتالی دارد.

**تشکر و قدردانی:** موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

**تاییدیه اخلاقی:** موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

**تعارض منافع:** موردی وجود نداشته است.

**منابع مالی:** توسط پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم تامین شده است.

**سهم نویسندگان:** پیروز صالحیان (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۳۰٪)؛ عارفه محقق (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/تحلیل‌گر آماری/نگارنده بحث (۳۵٪)؛ مهدی خسروی (نویسنده سوم)،

متامیلوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها است. در رده اریتروئید بیشترین سلول‌ها شامل سلول‌های پلی‌کروماتوفیلیک و ارتوکرومیک نرموبلاست هستند. ضرایب فراکتالی حدود ۱/۷-۱/۶ نشان‌دهنده ابعاد فراکتالی دو بُعدی هستند که از رشد یا تجمع محدود به انتشار (Diffusion Limited Aggregation; DLA) حاصل می‌شوند. در این پروسه‌ها ابتدا یک جسم دانه‌ای (Seed Particle) در مرکز یک سیستم تهی قرار می‌گیرد، سپس از آن اجسام انتشاری (Diffusing Particles) در سیستم آزاد می‌شوند (دورتر از جسم دانه‌ای و یک عدد در هر واحد زمان). این اجسام اجازه دارند حرکت کنند (انتشار یابند) تا زمانی که به نزدیکی اجسام موجود دیگر برسند که در این زمان انتشار آنها متوقف می‌شود و درون سیستم در جای ثابتی قرار می‌گیرند. اگر این پروسه‌ها برای تعداد زیادی از این اجسام تکرار شود، یک تجمع فراکتالی حاصل می‌شود که ضریب فراکتالی آن (در دو بُعد) معادل ۱/۷-۱/۶ خواهد بود<sup>[14]</sup>. در این مطالعه بیوپسی‌های نازک مغز استخوان در زیر میکروسکوپ نوری یک سیستم دو بُعدی را تشکیل می‌دهند. در این سیستم ضریب فراکتالی کلی (برای سلولاریته ۶۰-۴۰٪) حدود  $1.13 \pm 0.168 = Df \text{ Mean}$  محاسبه شده است که با ضریب فراکتالی حاصل از پدیده‌های رشد محدود به انتشار هماهنگی دارد. تکثیر و تمایز سلول‌های هماتوپوییتیک در درون مغز استخوان با پروسه‌های پیچیده و مرتبط به هم کنترل می‌شود که سیگنال‌های محرک یا مهاری از محیط به این سلول‌ها می‌رسد. سیتوکین‌ها (یکی از مهم‌ترین حامل‌های این سیگنال‌ها) در درون مغز استخوان انتشار می‌یابند و با سلول‌ها ارتباط برقرار می‌کنند<sup>[15]</sup>. انواع بسیار زیادی از سیتوکین‌ها پیدا شده‌اند که در تنظیم هماتوپویزیس نقش دارند. بیشتر این تنظیم‌کننده‌ها شبکه وسیعی از سلول‌های هدف دارند و راه‌های مختلف فرستادن سیگنال و مکانیزم عملکرد آنها با هم همپوشانی دارد که این اساساً با نحوه ایجاد پدیده‌های رشد محدود به انتشار که در بالا به آنها اشاره شد مشابهت دارد. اثر سیتوکین روی یک سلول در سطح خاصی از تمایز بستگی به غلظت محیطی آن در محل، زمان اثرگذاری سیتوکین در محل، تداخل عملکرد آن با سیتوکین‌های دیگر و محل توپوگرافیک سلول در محیط دارد. بسیاری از این تظاهرات به سرعت انتشار سیتوکین در درون مغز استخوان وابسته است. در این مطالعه نشان داده شد که مغز استخوان از الگوی فراکتالی تبعیت می‌کند و برابر بودن ضریب فراکتالی آن با مقادیر مشابه در پدیده‌های رشد محدود به انتشار، نشانگر این است که ساختار فضایی سلول‌های هماتوپوییتیک در درون مغز استخوان وابسته به انتشار سیتوکین‌های تنظیمی در محیط است. اگر مکانیزم ایجاد ساختار سه بُعدی مغز استخوان در افراد سالم از الگوی پدیده‌های رشد محدود به انتشار تبعیت کند، ساختار سه بُعدی مغز استخوان، ضریب فراکتالی معادل ۲/۴۵ خواهد داشت. این ساختار سه بُعدی بسیار پیچیده و شاخه‌شاخه است<sup>[16]</sup>. وجود ساختارهای مشابه پدیده‌های رشد محدود به انتشار در درون مغز استخوان ممکن است بعضی از پروسه‌های پاتولوژیک آن را مشخص کند.

به‌عنوان مثال ساختارهای غیرطبیعی مغز استخوان همانند میلو فیبروزیا Pre-Leukemic Sate می‌توانند در انتشار سیتوکین‌های تنظیمی اختلال ایجاد کنند و در نتیجه تولید و انتشار سلول‌های هماتوپوییتیک را تحت تاثیر قرار دهند. همچنین عدم یا کاهش تولید سیتوکین‌ها ممکن است در سرعت انتشار آنها تاثیر بگذارد که منجر به کم‌سلول‌شدن مغز استخوان

9- Guilluad M, Doudkine A, Garner D, MacAulay C, Palcic B. Malignancy associated changes in Cervical Smears: Systematic changes in cytometric features with the grade of dysplasia. *Anal Cell Pathol.* 1995;9(3):191-204.

10- Naeim F, Moatamed F, Sahimi M. Morphogenesis of the bone marrow: Fractal structures and diffusion limited growth. *Blood.* 1996;87(12):5027-31.

11- Kaushansky K, Karplus PA. Hematopoietic growth factors: Understanding functional diversity and structural terms. *Blood.* 1993;82(11):3229-40.

12- Anderson WAD, Kissane JM. *Anderson's pathology.* St Louis: mosby. 1990. p.1379, 1990.

13- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran pathologic basis of disease.* Amsterdam: Elsevier Health Sciences. 2014. p.728- 729.

14- Naeim F, Moatamed F, Sahimi M. Morphogenesis of the bone marrow: Fractal structures and diffusion limited growth. *Blood.* 1996;87(12):5027-31.

15- Moatamed F, Sahimi M, Naemi F. Fractal dimension of the bone marrow in metastatic lesions. *Hum Pathol.* 1998;29(11):1299-303.

16- Ergun S, Saracoglu A, Gunen P, Ozpinar B. Application of Fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38(5):281-8.

## منابع

1- Dewdney AK. Computer recreations. *Sci Am.* 1985;252(1):14-24.

2- Peitgen HO, Saupe D, Barnsley MF. *The science of fractal images.* Berlin: Springer-Verlag; 1988.

3- Peitgen HO, Richter PH. *The beauty of fractals.* Berlin: Springer-Verlag; 1986.

4- Dewdney AK. Computer recreations: Leaping into Lyapunov space. *Sci Am.* 1995; 265(3):178-81.

5- Matsuo T, Okeda R, Takahashi M, Funtata M. Characterization of bifurcating structure of blood vessels using fractal dimension. *Forma.* 1990;5(1):19-27.

6- Caserta F, Stanley HE, Eldred WD, Daccord G, Hausman RE, Nittman J. Physical mechanisms underlying neurite outgrowth: A quantitative analysis of neuronal shape. *Phys Rev Lett.* 1990;64(1):95-98.

7- Cross SS. Fractal and integer-dimensional geometric analysis of pigmented skin lesions. *Am J Dermatopathol.* 1995;17(4):374-8.

8- Kido S, Ikezoe J, Naito H, Tamura S, Machi S. Fractal analysis of interstitial lung abnormalities in chest radiography. *Radiographics.* 1995;15(6):1457-64.