

پژوهش در جراحی

ماهیت تحقیقات جراحی: سیری در پدیده‌شناسی

و زیست‌شناسی مولکولی

ترجمه و تلخیص: دکتر سیدعباس میرمالک* و گروه مترجمین**

به احتمال زیاد شایعترین انگیزه نگارش یک مقاله، پیدایش سوالی در ذهن یک نظاره‌گر است. انگیزه دیگر در حیطه‌های جراحی تمایل جراحان به تغییر و دستکاری پدیده‌ها است. هرگونه تغییر در تجربیات گذشته می‌تواند منشاء یک کارآزمایی بالینی باشد. گستره این نگرش و تغییر از پدیده‌شناسی تا زیست‌شناسی مولکولی می‌تواند باشد.

مقدمه

مشاهده یک پدیده جالب، انگیزه اکثر تحقیقات است. وظیفه محقق کشف علل ریشه‌ای پدیده‌های مهم از طریق طرح یک سلسله فرضیه‌های قابل آزمون می‌باشد. تقسیم‌بندی پدیده به اجزاء قابل تعریفی که به تنهایی قابل تجزیه و تحلیل باشند، جزئی از این فرآیند علمی است. در عین حال با شکافتن مسئله با پدیده‌های جدیدتری مواجه می‌شویم که به نوبه خود کانون تحقیقات بعدی قرار می‌گیرند.

طرح‌های اولیه تحقیقاتی که جراحان ارائه می‌کنند، غالباً با عنوان «پدیده‌شناسی صرف» مورد نقد قرار می‌گیرند. پدیده‌ها آماج وقایعند نه علل ریشه‌ای، آنها معمولاً جدا از سایر وقایع اطراف روی می‌دهند و لزوماً نتیجه منطقی تلاش‌های پیشین نیستند، همان‌طور که لزوماً نتایج قابل پیش‌بینی، قابل تعریف یا منطقی به بار نمی‌آورند. آن‌ها چیزهایی هستند متکی به خود.

«چه می‌شود اگر...؟»

جراحان ذاتاً از دستکاری پدیده‌ها به منظور تغییر وضعیت موجود لذت می‌برند. آن‌ها متکی به عمل هستند و تحقیقاتی آنها را به خود جذب می‌کند که بر مبنای بهبود و ارتقاء در واقعیت بنا شود، به ویژه اگر بتوانند در این راه از مداخلات جراحی استفاده نمایند. بسیاری از تحقیقات جراحی چیزی نیستند، مگر «طرح‌هایی» که انگیزه انجام آن‌ها، یک مشکل بالینی عذاب‌آور است. مشکل مزبور را می‌توان برای بهبود وضعی که غالباً به دنبال سؤال «چه می‌شود اگر» در ذهن ایجاد می‌شود (نه یک پرسش تحلیلی)، در آزمایشگاه بازسازی کرد. پدیده شناختی غالباً در نتیجه جستجو برای یافتن مورد کاربرد یک تکنیک یا ابزار تحقیقاتی

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

** دکتر لیلا پرورش، دکتر شقایق تهرانی، دکتر پوریا حسینی، دکتر پانته‌آ رضائیان، دکتر مریم سعیدیان،

دکتر مروا طهماسبی‌راد، دکتر علی غلامرضائزاد، دکتر مهدی کلاتنری، دکتر الهام کنی، دکتر امیر تیمور مرعشی،

دکتر امید میرمطلبی، دکتر علی ناظمیان

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۱۰/۰۱

انجام می‌پذیرد، چه می‌شود اگر این تکنیک را برای آن مشکل مورد آزمون قرار دهیم؟ پدیده شناختی به روشنی از تحقیقات فرضیه مدار مجزا است. در زیر به چند مثال اشاره می‌کنیم:

۱- محقق یک روش نمونه‌برداری دقیق را برای ارزیابی سطح کاتکول آمین‌ها در بافت ابداع می‌کند. محقق در مورد محتوای کاتکول آمین در بافت‌های مختلف از خود سؤال می‌کند و یک طرح اولیه تحقیقاتی مربوط به بیوپسی عضله، کبد و غده پاراتیروئید برای تعیین کاتکول آمین آنها تهیه می‌کند. این مطالعه ممکن است به دستاوردی کاملاً دقیق منجر شده و حتی منتشر شود. اما این تحقیق هدفی جز استفاده از روش مزبور ندارد.

۲- یک جراح - محقق دیگر مشاهده می‌کند که دستکاری غده پاراتیروئید با افزایش فشار خون همراه است. با این فرضیه که ممکن است کاتکول آمین‌ها در هنگام دستکاری غده آزاد شوند، آزمایشی را طراحی می‌کند که با اندازه‌گیری محتوای کاتکول آمین در غده و خون وریدی خارج شده از آن، قبل و بعد از دستکاری، این فرضیه را بیازماید. این آزمایش مناسب و فرضیه مدار است و می‌تواند ما را در جهت درک علت ریشه‌ای پدیده مشاهده شده، پیش ببرد.

۳- جراحی که درباره عملکرد گوارشی کنجکاو است، به معکوس نمودن در جای یک قطعه از ایلئوم می‌اندیشد. آزمایش‌های متعددی برای تأیید این تجربه مشاهده‌ای انجام خواهند شد. به نظر نمی‌رسد که هیچ چیز مفیدی از این مطالعات بدست آید، زیرا هیچ دلیل روشنی برای تشریح علت انجام این آزمایش وجود ندارد. از طرفی یک جراح - محقق دیگر که به کند کردن سرعت عبور ناشی از پرستالتیسم در لوله گوارش علاقمند است، استدلال می‌کند که معکوس نمودن یک قطعه از روده ممکن است این هدف را برآورده سازد. آزمایشی که با ابزار مناسب و متمرکز بر روی ارزیابی این نتیجه خاص (زمان عبور) برای آزمودن این فرضیه طراحی می‌شود، آزمایش معقول‌تری خواهد بود.

۴- یک محقق جراحی پیشنهاد می‌کند که کبدی را به گردن یک حیوان آزمایشگاهی پیوند زده تا ببیند که آیا کبد کار خواهد کرد یا خیر؟ این آزمایش چالش فنی قابل توجهی است، که فاقد هدفی روشن می‌باشد. محقق دیگر ممکن است بخواهد همین آزمایش را انجام دهد تا ببیند که آیا عصب‌دهی کبد بر عملکرد آن تأثیر دارد یا خیر؟ در مورد اخیر احتمال بیشتری وجود دارد که مشارکت معناداری در جهت درک عملکرد کبد انجام شود.

فرضیه و ارتباط با دلیل

در هر یک از این مثال‌ها احتمالی در مورد ایجاد اطلاعاتی معنادار وجود دارد. اما به هر حال بودجه‌های تحقیقاتی از حوزه محدودی از منابع می‌آیند و تجدیدنظر کنندگان بر این باورند که اگر آزمایش‌ها اهداف تعریف شده‌ای داشته باشند که فرضیه‌های مدون و روشنی را بیازمایند، احتمال بسیار بیشتری برای پیشرفت علمی وجود دارد. این احتمال هنگامی افزایش می‌یابد که محقق بتواند نگرش روشنی درباره چگونگی مرتبط شدن اثبات یا رد فرضیه با استدلال رایج در مورد مسأله، بیان کند. این ارتباط منطقی مشابه بازشناسی قطعات معمایی است که وظیفه تکمیل تصویر را پیش می‌برد: «ارتباط دادن حقایق به دلیل و ایجاد فرصت برای پیشرفت دانش». تعریف یک فرضیه مشخص برای آزمودن لزوماً موجب اهمیت یافتن پژوهش نمی‌شود. تحقیقات غیرپدیده شناختی باید منجر به نتیجه‌گیری مناسبی شوند که تداوم منطقی مطالعه را تعریف کند یا پاسخی را ارائه کند که به یک سلسله تحقیقات پایان می‌دهد.

لایه‌های پدیده‌ها

اعمال این رویکرد، گسترش موازی دانش و فن‌آوری است و موجب می‌شود تا آن چه که قبلاً علل پایه‌ای و ریشه‌ای به نظر می‌رسید، در پرتو اطلاعات جدید به صورت مشاهدات پدیده شناختی در آید. هنگامی که به دوره‌ای از تلاش و تحقیق در گذشته کاری رجوع می‌کنیم، متأسفانه با این موضوع مواجه می‌شویم که آزمایش‌های تحلیلی که بر مبنای فرضیه‌های حساب شده بنا شده بودند، غالباً نتایجی را به بار نمی‌آوردند که علل ریشه‌ای را مشخص سازند. چگونه باید درباره این جنبه غیرقابل انکار از تحقیقات دراز مدت اندیشید؟ مثال‌های ذیل ممکن است به تحلیل این مشکل کمک کنند.

علل ریشه‌ای

بیش از ۲۰ سال پیش من و همکارانم مأمور بررسی پاتوژنز آسیب ایسکمیک میوکارد ضمن انجام عمل بای‌پس قلبی - ریوی و حین دوره‌های توقف القایی جریان خون به قلب بدون فلج عضله قلب (Cardioplegia) بودیم. ما این فرضیه بنیادی را دنبال می‌کردیم که تغییر جریان خون میوکارد مؤثر است. ما استدلال می‌کردیم که سطوح درون سلولی فسفات‌های پرانرژی و واسطه‌های شیمیایی آنها و نیز شاخص‌های آسیب سلولی، نقش مهم و تعیین‌کننده‌ای در این مورد دارند. هم‌چنین بروز تغییرات در منابع انرژی میوکارد و جریان خون آن در نهایت در عملکرد قلبی بازتاب خواهد داشت. ما با استفاده از یک سلسله مدل‌های حیوانی برای شریان‌های کرونر مسدود شده، کولترال‌های آناتومیک ایجاد کردیم. جریان خون کرونر را ارزیابی کرده و سطح فسفات‌های پر انرژی درون سلولی و عملکرد قلب را اندازه‌گیری کردیم. ما از بای‌پس قلبی - ریوی به عنوان یک مداخله استفاده کردیم و فشار خون‌رسانی و وضعیت قلب (آسیستول، خالی، در حال ضربان، فیبریلاسیون بطنی) را دستکاری کردیم. دوره‌های کوتاهی از ایسکمی و خون‌رسانی مجدد را تولید کردیم و این فرضیه را به آزمون گذاشتیم که عوامل دارویی که در حین بای‌پس قلبی - ریوی برای حمایت از عملکرد دستگاه مرکزی عصبی و کلیه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، بر جریان خون کرونر تأثیر منفی می‌گذارند.

ما یافته‌های خود را در یک سلسله مقالات دست‌نویس ارائه کردیم که مؤید موارد زیر بودند: اثر سوء آگونیست‌های آلفا آدرنژیک بر جریان خون کرونر حین بای‌پس قلبی - ریوی، اثر مضر فشار پایین خون‌رسانی بر توزیع خون به نواحی زیر آندوکاردی قلب که از جریان خون کولترال استفاده می‌کند، توزیع نامناسب جریان ضمن بای‌پس قلبی - ریوی که در قلب‌های دچار هیپرتروفی رخ می‌دهد، فقدان پرخونی و اکنشی در زیر آندوکارد عضله قلبی که توسط شریان‌های کرونر کولترال خون‌رسانی می‌شود و اختلال در تأمین انرژی و عملکرد که با هر کدام از این پدیده‌ها مرتبط است. تحقیقات ما هدفمند و فرضیه مدار به نظر می‌رسیدند و منجر به اصلاحاتی در شیوه بالینی انجام بای‌پس قلبی - ریوی شدند. این مطالب اکنون نسبتاً تحلیلی به نظر می‌رسند و در آن زمان (اوایل دهه ۱۹۸۰) بسیار تحلیلی‌تر به نظر می‌رسیدند. اما می‌توان گفت که مشاهدات ما پدیده شناختی بودند، زیرا علل ریشه‌ای را به طور کامل شناسایی نکرده بودیم. ما درباره علل ریشه‌ای که در دهه ۱۹۹۰ مشخص شدند، مانند آندوتلین و اکسیدنیتریک چیزی نمی‌دانستیم؛ نقش آنها در آن زمان کشف نشده بود.

تغییرات در فن‌آوری و روش کار

هنگامی که این کارهای اولیه در حال تکمیل بودند، هدایت بالینی جراحی قلب نیز در حال تغییر بود. از آن‌جا که فلج قلبی مجدداً رایج شده و طول دوره‌های ایسکمیک به یک تا دو ساعت می‌رسید، مدلی که ما انتخاب کرده بودیم، کمتر مرتبط به نظر می‌رسید. ما اثرات دوره‌های ایسکمیک را تنها طی چند دقیقه اندازه‌گیری کرده بودیم. خون‌رسانی مجدد به قلب در محیط آناتومی تصحیح شده عروق کرونر انجام می‌شد و خطرات فیبریلاسیون بطنی در وضعیت تحت کنترل ضعیف فیزیولوژیک که به نکرروز عضلانی منجر شده بود (نداشتن خروجی قلبی، فشار پایین خون‌رسانی)، اکنون شناخته شده بودند. در مراحل ابتدایی، اولین نتیجه ناخوشایند ایسکمی و پرفیوژن مجدد، ایجاد میوکارد بی‌حس (Mocardial Stunning) است (نه نکرروز میوکارد). میوکارد بی‌حس، نوعی از آسیب بعد از ایسکمی در قلب است که اگرچه ممکن است خیلی شدید باشد، اما کاملاً برگشت پذیر است. این حالت هم با اختلال عملکرد سیستمولیک و هم با اختلال عملکرد دیاستولیک همراه می‌باشد. مکانیسم دقیق آن نامشخص باقی مانده است. رادیکال‌های آزاد اکسیژن و همچنین اختلالاتی در جریان کلسیم، مقصر شناخته شده‌اند. نقش از بین رفتن فسفات‌های پر انرژی ناشناخته باقی مانده است.

سلول‌های بی‌حس

جهت بررسی سلول‌های میوکارد بی‌حس اما قابل حیات، مرحله بعدی تحقیقات ما از مدل‌های ایسکمی کلی استفاده می‌نماید. ما گاهی برای آوردن آسیب به میوکارد از این روش استفاده می‌کنیم: دوره کوتاه‌مدتی از ایسکمی و متعاقباً دوره طولانی‌مدت‌تری از ایسکمی که در آن قلب با سرما یا مخلوط دمای کاردیوپلژیک مختلف، مورد حفاظت قرار می‌گیرد. به این خاطر که ما در حال مطالعه هرچه بیشتر و بیشتر در سطح سلولی بودیم، ضروری بود که متخصص مجربی در کنار داشته باشیم تا تکنیک‌های به خوبی

برنامه‌ریزی شده‌ی ما برای ارزیابی عملکرد میوکارد را کامل نماید. ما بسیار خوشبخت بودیم که گروه خود را با دکتر انور عبدالفتاح (Dr. Anwar Abd-Elfattah) کامل کردیم. وی متخصص بیوشیمی میوکاردی است که مشکلات بالینی را نیز درک می‌کند و هم اکنون یکی از همکاران نزدیک ماست. دکتر عبدالفتاح تکنیک‌هایی را برای بررسی نمونه‌های کوچک بافت میوکاردی ابداع نمود که به ما امکان مطالعه قلب بیماران و نمونه‌گیری‌های مکرر از قلب حیوانات تجربی را می‌داد. براساس دستاوردهای دیگران، ما فرضیه‌ای را طراحی کردیم مبنی بر این که تأخیر بهبود عملکرد پس از ایسکمی یکی از نتایج فقدان آدنوزین، یک پیش‌ساز مهم برای فسفات‌های پرانرژی است. احتمالاً ما در حال نزدیک شدن به یکی از علل ریشه‌ایی و مهم می‌بودیم.

طی چند سال آتی، تحقیقات ما به سمت سطح سلولی سیر خواهد نمود تا با استفاده از بیوشیمی داخل سلولی، اتفاقاتی در سلول مشخص شود که ما می‌توانیم آنها را به مطالعات موضعی یا عمومی عملکرد بطنی نمائیم. ما گروهی از مشاهدات جالب داشتیم که نتیجه‌ی آزمون دقیق فرضیه ما بود:

۱- میوسیت‌ها وقتی در معرض ایسکمی قرار می‌گیرند، فسفات‌های پرانرژی خود را از دست می‌دهند و بهبود بعدی منوط به باقی ماندن حداقل ۵۰٪ از سطح فسفات‌های پرانرژی نسبت به سطح پایه می‌باشد.

۲- آدنوزین به سرعت در میوسیت‌های قلب‌های ایسکمیک از بین می‌رود و سریعاً به اینوزین تجزیه می‌گردد.

۳- آنتی اکسیدان‌ها عوارض وخیم بی‌حس شدن را کاهش می‌دهند.

۴- ممانعت از انتقال آدنوزین نوکلئوزید باعث تجمع آدنوزین به جای اینوزین شده و اگرچه به شدت میزان بی‌حس شدن میوکارد پس از ایسکمی را کاهش می‌دهد، اما سرعت بهبودی طی پرفیوژن مجدد را نیز تسریع می‌بخشد.

مرور تحقیقات گذشته ما را بسیار ناامید کرد، زیرا فهمیدیم که بسیاری از آن‌ها به جای تحلیل‌گر بودن، تنها توصیفی بودند، اگرچه داده‌ها از روی اطلاعاتی جمع‌آوری شده بودند که بر مبنای آزمایش فرضیات بودند، اما مطالعات تنها مشاهده‌ی عملی پدیده‌های مربوطه بودند. به هر حال، آنها درک پایه‌ای کافی و مناسب از روندهای مسئول نداشتند. بدین ترتیب این کار بی‌نتیجه بود زیرا طی ۱۰ سال، تحقیقات که برای درک حوادث انجام شده در سطح بافتی و سلول طراحی شده بودند، پیشرفت پیدا کردند. علاوه بر این، برگشت ممتد به شرایط بالینی نیز بی‌نتیجه بود زیرا ما می‌دانستیم که مسائلی که ما سعی در درک آنها داریم، حداقل به شکل ابتدایی، راهکارهایی را که درک کامل فیزیولوژی را میان‌بر می‌زنند، ارائه می‌کند. ما به طور کامل آسیب‌القائه شده توسط ایسکمی و پرفیوژن مجدد را متوجه نشدیم، اما فهمیدیم که اضافه کردن برخی مواد و استفاده از برخی روش‌ها در قلب‌هایی که خون‌رسانی مجدد پس از ایسکمی طولانی‌مدت داشته‌اند، میزان آسیب را کاهش می‌دهد. به عبارتی، سرهم‌بندی کردن و بازی با عبارات در حال انجام بود. پس چه چیز محرکی برای انجام بیشتر مطالعات پایه‌ای بود؟ برخی از مطالعات پایه‌ای نشان دادند که رادیکال‌های آزاد اکسیژن، علت اصلی آسیب می‌باشند و بسیاری از تحقیقات آزمایشگاهی پیشنهاد یک نقش درمانی برای مواد حذف‌کننده رادیکال‌های آزاد اکسیژن را می‌دادند، اما مطالعات بالینی استفاده از آنها تأیید و حمایت نمی‌کردند.

در عرصه تحقیقات، کاهش آسیب ایسکمیک با تلاش‌هایی جهت تقویت حفاظت قلبی اندوژن در حال افزایش است. به طور اخص، نشان داده شده است که پروتئین‌های شوک حرارتی (Heat Shock Proteins) نقش بارزی در محافظت از آسیب ایسکمیک دارند.

پدیده‌ی جدیدی تحت عنوان ایسکمی مقدماتی شناخته شده است. در ایسکمی مقدماتی دوره کوتاه از ایسکمی و خون‌رسانی مجدد که آسیب میوکاردی قابل توجهی را ایجاد نمی‌کند، به قلب‌های مورد تحقیق این قابلیت را داده است که بتوانند دوره‌ای طولانی تری از ایسکمی و خون‌رسانی مجدد را تحمل کنند. در قلب‌هایی که در معرض ایسکمی مقدماتی قرار گرفته‌اند، میونکروز قویاً کاهش یافته و عملکرد قلبی دست نخورده باقی می‌ماند. اساس شیمیایی ایسکمی مقدماتی ناشناخته باقی مانده است و ارتباط این پدیده با مطالعه ما از نظر ایسکمی و خون‌رسانی مجدد مشخص نیست.

همین‌طور که مطالعات ما ادامه پیدا می‌کرد، ما مشاهده می‌کردیم که ایسکمی و خون‌رسانی مجدد با اختلالات خاصی در برداشت کلسیم توسط رتیکولوم سارکوپلاسمیک در ضمن عملکرد میتوکندریایی پس از ایسکمی و خون‌رسانی مجدد، مختل می‌گردد. شناخت اختلالات در عملکرد زیر واحدهای سلولی میوکارد ما را به این نتیجه رهنمون شد که برای خارج شدن از حیطه

مطالعات مشاهده‌ای و عبارات ما حاصل آن، ما باید تکنیک‌هایی را ابداع نمائیم که برای نشان دادن تغییرات ایجاد شده در عملکرد میوکارد در سطح مولکولی لازمند.

هدف ما ایجاد فرضیه‌هایی بود که ما را به سمت تحقیقات منجر شونده به درک ریشه‌ای علل اختلال عملکرد ایسکمیک کامل رهنمون می‌شوند و برای این منظور ما نیاز به گذر به مرحله بعد داریم.

زیست‌شناسی مولکولی

هنگامی که ما در حال حل این مشکل بودیم، دکتر میمی جاکوی (Mimi Jakoi) برای همکاری به جمع ما اضافه شد، تا تخصص خود را استفاده از ابزار زیست‌شناسی مولکولی در اختیار ما قرار دهد. ما بر مدل‌های تحت کنترل فراوان با استفاده از تکنیک ارگان مجزا تمرکز کردیم. دکتر یه و انتویستل (Yeh and Entwistle) با تخصص خود طی دوره مطالعات دکتری در رشته فیزیولوژی در زمینه سازوکارهای مولکولی اختلال عملکرد میوکارد کسب کرده بودند، به آزمایشگاه آمدند. مطمئناً آوردن مطالعاتمان به سطحی که به ابزارهای زیست‌شناسی مولکولی مانند Northern Blotting and Differential Displays قابل دسترسی باشد، به ما امکان می‌داد تا بنیادی‌ترین جنبه‌های پرسش‌های خود را روشن کنیم. علاوه بر این، این نوع رویکرد نسبت به موضوع، منطقی به نظر می‌رسید. سیر زمانی بی‌حس شدن به نفع این مساله بود که تأخیر در بهبود عملکرد ممکن است نتیجه تغییر برنامه‌های ژنی مسئول اجزای زیر سلولی لازم برای انقباض قلبی باشد.

برای انجام این مطالعات نیاز به رویکردی غیرمعمول بود. مطالعاتی که زیست‌شناسان مولکولی انجام می‌دهند، غالباً بر بروز یک رخداد واحد یا مجزا کردن یک توالی اسیدنوکلئیک یا محصول ژنی منفرد تأکید دارند که حاکی از یک رویکرد تعیین‌گرایانه و تقلیل‌گرایانه است. فرضیه‌هایی که ما می‌خواستیم بیازماییم، در محیط منحصر بفرد آزمایش‌های ما، نیاز به مداخلاتی داشتند که نتایج عملکردی با قابلیت پیش‌بینی متغیر در مدل‌های آزمایشی واجد پایداری متغیر بودند. ما با یک نظام پیچیده مواجه بودیم. برای به حداقل رساندن قابلیت تغییر، رویکرد ساده خود را حفظ می‌کردیم. ما از یک قلب مجزا شده خرگوش که با خون کار می‌کرد، همراه با یک بالون با حجم ثابت به عنوان مدل خود استفاده می‌کردیم. ما یک دوره ایسکمی را ایجاد کردیم تا یک نقطه پایان فیزیولوژیک خاص (فشار انقباض ۱۰ میلی‌متر جیوه) بدست آمد و سپس خون‌رسانی به قلب را از سر گرفتیم. آزمایش‌ها دو ساعت پس از خون‌رسانی مجدد پایان یافتند و اطلاعات عملکردی ثبت شدند. RNA قلب‌ها مجزا می‌شد و با توالی خاص اسید نوکلئیک از ژن‌های خاص مورد نظر بررسی می‌شد. در این روش برخورد، ما مجبور بودیم که بهترین فرضیه‌های ممکن را با در نظر گرفتن ژن‌های درگیر در مطالعه حدس بزنیم، اما این کار را براساس رتیکولوم سارکوپلاسمیک انجام می‌دادیم که اختلال در عملکرد این زیر ساختار سلولی را پیشنهاد می‌کردند.

مطالعات ما اختلالاتی در RNAهای پیام‌بر نشان دادند که کنترل‌کننده کدگذاری پروتئین‌های درگیر در سه جنبه از عملکرد رتیکولوم سارکوپلاسمیک هستند. این جنبه‌ها شامل موارد زیر می‌شدند: ژن‌های مسئول آزادسازی کلسیم، یک پروتئین تنظیمی که بر کانال برداشت کلسیم اثر داشت و ژنی که نظام مسئول برداشت کلسیم را کنترل می‌کرد. نکته قابل توجه این که برخی از ژن‌ها، پیام‌رسان بیشتری را تولید می‌کردند، در حالی که سایر ژن‌ها آن را کاهش می‌دادند، بنابراین ما عنوان «بیان ژنی ناهماهنگ» (Discoordinate Gene Expression) را به عنوان نتیجه بی‌حس شدن، برای آن انتخاب کرده و مشاهده کردیم که در اثر آسیب میوکارد، ژن‌های شوک حرارتی (Heat Shock Genes) افزایش سریعی می‌یابند و تغییراتی را در پروتئین‌ها دیدیم که عامل مهمی در نسخه‌برداری هسته‌ای بودند.

آیا به هدف خود دست یافتیم؟ در ابتدای این مقاله به انتقاد از تحقیقات جراحی به این جهت که پدیده‌شناختی است تا تحلیلی اشاره کردم. دو اشتباه شایع را توضیح دادم. نخستین آن نبود یک فرضیه قابل آزمون بود. مسیر دیگری که به پدیده‌شناسی منجر می‌شود، طرح سئوالاتی است که ماهیتاً بیش از حد سطحی هستند و لذا به مفهوم علل ریشه‌ای وقایع فیزیولوژیک دست نمی‌یابند. بازنگری کارهای گذشته، تجربه‌ای جالب و متواضعانه است که هر مرحله از تحقیقات بر پایه فرضیه‌های منطقی بنا شده بود و روش‌های علمی معتبری برای آزمون آن‌ها به کار رفت. عوامل متغیر در محیط بالینی علت متداول تغییر در جهت‌گیری بودند. با تکامل ابزارهای آزمایشگاهی جدید، اطلاعات علمی که زمانی به عنوان نقطه‌های پایان یک تحقیق معرفی می‌شدند، به نقطه‌های آغاز جدیدی تبدیل می‌شدند.

در ابعاد محدود اطلاعاتی که از ابزارهای زیست‌شناسی مولکولی به دست آمده فرضیه‌های قابل آزمون دوباره اطلاعاتی را بدست دادند که نیاز به درک و کندوکاو بیشتر از طریق تدوین فرضیه‌های جدید داشتند. تأیید این فرضیه که ایسکمی و خون‌رسانی مجدد موجب تغییر در بیان بنیادی ژن‌ها می‌شود، اکنون به ایجاد تغییراتی در شرایط ایسکمی و خون‌رسانی مجدد دارد تا وقایعی که بیشترین تأثیر را در تغییر بیان ژنی دارند، تعیین شوند. این یافته که پروتوانکوژن‌ها طی روند ایسکمی و خون‌رسانی مجدد افزایش می‌یابند، یک سلسله فرضیه‌های کاملاً جدیدی را مطرح می‌کند که بر درک مفهوم این مشاهده متمرکز است. شاید این پدیده‌هایی که جدیداً کشف شده بودند، نشان دهنده تغییرات بالقوه با ماهیت ترمیمی باشند. نکته مهم، طراحی فرضیه‌ها و آزمایش‌هایی است که بتوانند یک علت ریشه‌ای را به ترمیم ارتباط دهد.

نتیجه‌گیری: چه می‌شود اگر ...؟

به تعامل جراحی با پدیده‌ها بازگردیم: آیا هورمون‌های تروفیک، بر پایه این اطلاعات علمی، می‌توانند سرعت ترمیم را افزایش دهند؟ تأثیر تری‌یدوتیرونین یا هورمون رشد در تسهیل بهبود آسیب ناشی از بی‌حس شدن چه خواهد بود؟ ممکن است برخی‌ها بر این باور باشند که پیمودن راهی چنین پرپیچ و خم برای آزمودن آن فرضیه ضروری نبود. ممکن بود کسی که به سادگی همین سؤال را بدون داشتن اطلاعات خاصی درباره تغییرات ژنی توسط ایسکمی و خون‌رسانی مجدد مطرح کند. هرچند توجیه تجویز تری‌یدوتیرونین یا هورمون رشد برای تسریع بهبودی پس از مبهوت شدن ممکن بود پایه ضعیف‌تری داشته باشد، با این وجود این فرضیه مسلماً قابل آزمایش بود. امیدواریم که بتوانیم بخشی از دانش و مهارت‌هایی را که ضمن پژوهش‌های زیر سلولی بدست آوردیم، برای روشن کردن اطلاعات جدیدی که از تحقیقات پدیده‌شناختی هورمونی خود جمع‌آوری می‌کنیم، استفاده نماییم.

در نتیجه این سیر علمی، یکی از اصول بدیهی تحقیقات آشکار می‌شود. جستجو برای رسیدن به پاسخ‌های نهایی مستلزم تلاش و همت بسیاری است و ممکن است هدف هرگز به دست نیاید، اما باید تلاش کرد که از اطلاعات به دست آمده در طی پژوهش حداکثر استفاده به عمل آید. تحقیقات خوب، پدیده‌ها را لایه به لایه شناسایی می‌کند که این امر خود موجب ایجاد انگیزه‌ای برای تولید فرضیه‌های جدید، تعمیق درک ما، غنی کردن تجربه خود با همکاری و تکنولوژی جدید و افزایش فروتنی خردورزانه ما می‌شود.

تفسیر

این روایت جالب ما را گام به گام همراه با تلاش دکتر وکسلر (Dr. Wechsler) و تیم تحقیقاتی‌اش در کشف اعماق پدیده بالینی آسیب ایسکمیک میوکارد پیش می‌برد. تلاش برای یافتن علل ریشه‌ای، آن‌ها را تا سطح کنترل ژنتیک سلولی سازوکارهای ترمیم میوکارد می‌کشاند. عجیب این که، هر مرحله از اکتشاف، به یافتن پدیده جدیدی منجر می‌شود که در لایه‌های عمیق‌تری جای دارد، پس از آنکه آنان لایه‌های عمیق‌تری را روشن می‌کنند، دیگر تفاوت بینایی بین پدیده‌شناسی و علل ریشه‌ای با واقعیت همخوانی ندارد. در حالی که هدف هم‌چنان آنان را به اشتباه می‌اندازد، شروع به کاوش یک پدیده جدید می‌کنند: یعنی تأثیر هورمون‌هایی خاص بر ترمیم میوکارد.

تغییر در روش‌های بالینی مراقبت از میوکارد که از کنترل آنان خارج بود، سؤال‌هایی را که مبنای تحقیق بودند، تغییر داد. زمانی که جراحان آموختند که با استفاده از محلول‌های فلج‌کننده قلب (Cardiopelegic) از عارضه نکروز میوکارد ناشی از انقباض ایسکمیک (Stone Heart) اجتناب کنند، مواجهه آزمایشگاهی با این عارضه بالینی برگشت‌ناپذیر و وحشتناک غیرمرتبط شد و کانون توجه به سمت پدیده بالینی قابل برگشت بی‌حس شدن میوکارد معطوف گشت. هدف نهایی درک سازوکار آسیب ایسکمیک میوکارد گیج‌کننده به نظر می‌رسد. سؤال درمانی مطرح شده در پژوهش این است که: «چگونه می‌توانیم فیزیولوژی یک و مکانیکی بیماری قلبی نهفته در بیمار مقدور شود؟» در پاراگراف‌های پایانی صدای جراحی به گوش می‌رسد که به دستکاری سازوکارها و پدیده‌هایی علاقه دارد که ضمن کارهای روزانه در اتاق عمل با آن‌ها مواجه می‌شود. او پرسشی را خارج از روند منطقی تحلیل ژنتیک مولکولی مطرح می‌کند: «چه می‌شود اگر عوامل رشد یا هورمون‌های تروفیک مانند تیروکسین را اضافه کنیم؟» یک معدن جدید کشف می‌شود که در موقعیت دیگری در عرصه پدیده‌شناسی قرار دارد، اما ناگزیر از ابزارها و تکنیک‌هایی استفاده خواهد

کرد، که قبلاً ساخته شده‌اند. هنگامی که آنها فراروی یکدیگر قرار می‌گیرند، اساس متغیر کار بالینی موجب می‌شود که ناگزیر بخشی از آن‌چه را که آن‌ها برای کاربرد فوری در جراحی قلب غیر مرتبط‌تر یافته‌اند، مشخص شود. در هر حال این مساله دانش قابل تعمیمی را افزوده می‌کند که عرصه علم را با روشن کردن سازوکارهای سببی نهفته در زیر سطح پدیده‌شناختی یک مشکل بالینی مهم پیش خواهد برد، هرچه دکتر وکسلر بازنگری این کار را فروتنانه ارزیابی کرد، لیکن این داستان الهام‌بخش است.