الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق – كلية الطب البشري

قسم التخدير والإنعاش والعناية المشددة وتدبير الألم

تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجين والشنت الرئوي خلال تهوية رئة واحدة في جراحة الأطفال: دراسة سريرية مضبوطة معشاة

أطروحة مقدّمة لنيل شهادة الدراسات العليا التّخصصيّة الدكتوراه

في التّخدير والعناية المشدّدة وتدبير الألم

إشراف

الأستاذة الدكتورة فاتن رستم رستم

إعداد

د. ايهم يحيى خدام

2025

تصريح:

اسمي **ايهم يحيى خدام** أقدم هذه الأطروحة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التّخدير والعناية المشدّدة وتدبير الألم.

بعنوان:

تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجين والشنت الرئوي خلال تهوية رئة واحدة في جراحة الأطفال: دراسة سريرية مضبوطة معشاة.

وأصرح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم فيما يلي من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى - إن وجدت - لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس ومبينة بوضوح وحصرها بين علامات تنصيص (" ") ومسندة صراحة إلى مصادرها.

ايهم يحيى خدام .....

شكر وعرفان

مع ختام هذه المرحلة الهامة من مسيرتي العلمية، أجد لزاماً عليّ أن أرفع أسمى آيات الشكر والتقدير أساتذتي الكرام أعضاء الهيئة التدريسية. فقد بذلتم جهوداً مضنية ومنحتمونا خلاصة علمكم وتجاربكم في العلم والحياة، فكل الامتنان لكم

أعضاء الهيئة التدريسية

وفي هذا المقام، أقف وقفة تقدير وإجلال خاصة لأخص بالشكر الجزيل

الأستاذة الدكتورة فاتن رستم رستم

التي كانت لي نِعمَ القدوة في العلم والخلق، والمرشد الأمين في دروب المعرفة. وتكرمت بالإشراف الدقيق والمتابعة الحثيثة لهذه الأطروحة.

فأتقدم لها بخالص امتناني وعظيم تقديري، داعياً الله أن يجزيها عني خير الجزاء.

المحتويات

تصرح: I
1 الفصل الأول: المقدمة 2
1.1 خلفية علمية 2
1.2 ديكسميديتوميدين و OLV 2
1.3 مسوغات الدراسة 2
1.4 سؤال البحث والفرضية 3
1.5 أهداف الدراسة 3
2 الفصل الثاني: الطرائق (Methods) 3
2.1 تصميم الدراسة 3
2.2 الاعتبارات الأخلاقية 4
2.3 المشاركون 4
2.3.1 معايير الاشتمال: 4
2.3.2 معايير الاستبعاد: 4
2.4 حساب حجم العينة 4
2.5 العشوائية والتعمية 5
2.6 التدخلات 5
2.7 بروتوكول التخدير 5
2.8 بروتوكول تهوية رئة واحدة (OLV) 6
2.9 جمع البيانات والمتغيرات المقاسة 6
2.9.1 المتغيرات الأولية: 6
2.9.2 المتغيرات الثانوية: 7
2.10 التحليل الإحصائي 7
3 الفصل الثالث: النتائج 8
3.1 المشاركين 8
3.2 ملخص النتائج الرئيسية 8
3.3 ملخص تفسير النتائج وارتباطها بالفرضية 9
3.4 نقاط ايجابية في الدراسة 9
3.5 محددات الدراسة 9
4 الدراسات المقارنة العالمية: 10
4.1 دراسة Jiang H. et al. (2022) 10
4.2 دراسة Wang Y. et al. (2022) 10
2. دراسة Xia R. et al. (2013 و 2015) – 11
(يمكن اعتبارهما معًا لأنهما لنفس المؤلفين حول نفس التدخل) 11
5 الفصل الخامس الخاتمة 11
6 الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه: 12
7 استمارة المريض المشارك بالدراسة 14
1 مقدمة: 17
2 فيزيولوجيا HPV 17
2.1 : الآلية الجوهرية ومغيراتها 17
2.1.1 في الظروف الطبيعية (Normoxia): 18
2.1.2 أثناء نقص الأكسجين (Hypoxia): 18
2.1.3 تعديل استجابة HPV 21
2.2 فيزيولوجيا جراحة الصدر وتهوية الرئة الواحدة (OLV): تحدي الشنت 22
2.2.1 أساسيات تبادل الغازات: التوزيع المعقد للتهوية والتروية (V/Q) 22
2.2.2 المشكلة المحورية في OLV: الشنت الرئوي وتفاقمه 25
3 التدبير الشامل للتخدير أثناء تهوية الرئة الواحدة (OLV) 29
3.1 مرحلة ما قبل الجراحة: تقييم المخاطر والتخطيط الاستراتيجي 29
3.1.1 التاريخ المرضي والفحص السريري: 29
3.1.2 الفحوصات الوظيفية والمخبرية 29
3.1.3 التصوير: 30

3.2 مرحلة التدبير أثناء الجراحة: قرارات ديناميكية 30
3.2.1 اختيار بروتوكول التخدير: الموازنة بين الديناميكا الدموية و HPV 30
3.2.2 بناءً على هذه الخصائص، يمكن اتباع أحد البروتوكولات التالية: 31
3.2.3 استراتيجيات التهوية الآلية: من التهوية بالرئتين إلى تهوية الرئة الواحدة 31
3.3 اعتبارات خاصة: تدبير OLV في طب الأطفال 36
4 الشنت الرئوي (Qs/Qt) 39
4.1 التعريف والأهمية 39
4.2 مبدأ ومعادلات الحساب 39
5 مقدمة 41
6 . آلية العمل الدوائية (*Pharmacodynamics*) 41
6.1 الآلية الجزيئية الأساسية: تفعيل بروتين G المثبط 41
1. تثبيط إنزيم أدينيلات سيكلاز 42
2. تنشيط بروتين جي 42
3. انخفاض تركيز cAMP: 42
4. تعديل القنوات الأيونية: 42
6.2 التمايز الوظيفي للأنواع الفرعية لمستقبلات ألفا-2 43
7 التأثيرات الجهازية (*Systemic Effects*) 44
7.1 الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System) 44
7.1.1 التهدئة وإزالة القلق (Sedation & Anxiolysis): 44
7.1.2 التسكين المركزي (Central Analgesia): 46
7.1.3 التأثير الحالّ للودي (Sympatholytic Effect) 46
7.1.4 التأثير المضاد للالتهاب لدواء ديكسميديتوميدين 47
7.2 الجهاز القلبي الوعائي (Cardiovascular System) 47
7.2.1 التأثير ثنائي الطور على ضغط الدم (Biphasic Hemodynamic Effect) 48
7.2.2 1.2.2 التأثيرات على معدل ضربات القلب (Effects on Heart Rate) 50
7.2.3 1.2.3 التأثيرات الواقية للقلب (Cardioprotection) 50
7.3 الجهاز التنفسي (Respiratory System) 52
7.4 تأثيرات جهازية أخرى 53
7.5 التأثيرات المضادة للورم (Anti-tumor Effects) 54
8 . التطبيقات السريرية في الجراحة والتخدير 55
8.1 جراحة القلب (Cardiac Surgery) 55
8.2 جراحة الرئة والصدر (Thoracic Surgery) 55
8.3 جراحة الأورام (Onco-Anesthesia) 56
9 الخصائص الحركية والآثار الجانبية 57
9.1 الحركية الدوائية (Pharmacokinetics) 57
9.1.1 الجرعات وطرق الإعطاء 58
9.2 الآثار الجانبية والإدارة السريرية 58
10 التفاعلات الدوائية (Drug Interactions) 60
10.1 3.1 التفاعلات الحركية (Pharmacokinetic Interactions) 60
11 7. مضاد الدواء 61
1 المقدمة: 63
فرضية البحث 63
2 تصميم الدراسة: 63
2.1 حساب حجم العينة: 63
2.2 اختيار المشاركين: 64
2.2.1 معايير الاشتمال: 64
2.2.2 معايير الاستبعاد: 64
2.3 التوثيق: 64
2.4 العشوائية والتعمية: 65
3 جمع البيانات والمتغيرات المقاسة 65

المتغيرات الأولية: 66
المتغيرات الثانوية: 66

4 أنواع الجراحات التي قد تتطلب OLV عند الأطفال: 66
5 خطوات التجربة 67

5.1 التخدير: 67
5.2 وضع أنبوب مزدوج التجويف: 67
5.3 بدء التهوية الرئوية الكاملة (TLV): 67
5.4 أخذ عينة الدم الأولى (T1): 67
5.5 بدء تهوية رئة واحدة (OLV) وإعطاء ديكسميديتوميدين: 68
5.6 أخذ عينة الدم الثانية (T2): 68
5.7 أخذ عينة الدم الثالثة (T3): 68
5.8 إنهاء OLV واستئناف TLV: 68
5.9 أخذ عينة الدم الرابعة (T4): 68
5.10 إيقاف تسريب ديكسميديتوميدين: 68
5.11 نهاية التخدير: 68
5.12 ملاحظات: 68

6 المخطط التدفقي Flow Diagram 70

6.1 فحص الأهلية (n=313): 70
6.2 استبعاد (n=57) ورفض المشاركة (n=40): 70
6.3 التوزيع العشوائي (n=216): 70
6.4 خطوات التجربة: 70
6.5 الخروج من التجربة(الانسحاب أو الاستبعاد) (n=52): 71
6.6 التحليل (n=164): 71

1 مقدمة: 73

1.1 البيانات: 73
1.2 التحليل الإحصائي: 73

1.2.1 الخصائص الديموغرافية: 73

2 الجنس وجهة العملية: 74

2.1 التفاصيل: 74

3 العمر، الوزن، الطول، مؤشر كتلة الجسم: 75

3.1 تحليل المتغيرات: 75
3.2 شرح نتائج الجدول: 75
3.3 مقارنة المجموعات: 75

5 الخصائص السريرية: 78

5.1 مقارنة المجموعات: 78

6 الخلاصة الفصل: 78
7 المقدمة 81
8 طبيعية التوزيع و تجانس التباين 82
9 الإحصاءات الوصفية 82
10 مقارنة المجموعات: T-test للعينات المستقلة واختبار Mann-Whitney U 85
11 مقارنة المجموعات: تحليل التباين الأحادي (ANOVA) 85
12 خلاصة الفصل خط الأساس: 86
13 المتغيرات المدروسة 87
14 تحليل البيانات الإحصائية 87

14.1 الإحصاءات الوصفية 87

15 اختبارات التوزيع الطبيعي و تجانس التباين 89
16 مقارنة المجموعات: اختبار Mann-Whitney U : اختبار T-test 89
17 تحليل التباين أحادي الاتجاه (ANOVA) 89
18 خلاصة الزمن الأول: 89
19 المقدمة 91
20 المنهجية 91
21 اختبارات التوزيع الطبيعي وتجانس التباين 91
22 الإحصائيات الوصفية 91
23 T-test للمجموعات المستقلة و حجم تأثير 93
24 بقية الاختبارات: 93

25 تحليل نتائج ارتباط بيرسون (Pearson Correlation) 94
26 خلاصة الزمن الثاني OLV 10 min 94
27 المنهجية 95
27.1 تحليل البيانات 96
28 اختبارات التوزيع الطبيعي وتجانس التباين T3 OLV 60min 96
28.1 اختبارات طبيعية التوزيع: 96
28.2 اختبار تجانس التباين: 96
29 الإحصائيات الوصفية 96
30 نتائج تحليل المتغيرات عند نقطة القياس الزمنية الثالثة (T3 OLV 60min) 98
30.1 الاختبارات والتحاليل الإحصائية المستخدمة: 98
30.2 مقاييس حجم التأثير: 98
30.3 المتغيرات التي أظهرت فروقًا معنوية: 98
30.4 Qs/Qt OLV 60 min: 98
30.5 PO2 OLV 60 min: 100
30.6 Peak P OLV 60 min 100
30.7 المتغيرات التي لم تظهر فروقًا معنوية: 101
30.8 HR OLV 60 min 101
30.9 MAP OLV 60 min 101
30.10 ملخص النتائج: 102
31 تحليل الارتباط Correlations 103
31.1 العلاقة بين PO2 OLV 60 min و Qs/Qt OLV 60 min: 103
31.2 العلاقة بين PO2 OLV 60 min و Peak P OLV 60 min: 103
31.3 العلاقة بين Qs/Qt OLV 60 min و Peak P OLV 60 min: 103
32 اختبارات التوزيع الطبيعي و تجانس التباين T4 ReTLV 104
33 الإحصائيات الوصفية T4 ReTLV 105
34 نتائج تحليل المتغيرات عند نقطة القياس الزمنية الرابعة T4 ReTLV 106
34.1 معدل ضربات القلب (HR ReTLV): لا يوجد فرق معنوي 106
34.2 متوسط ضغط الدم الشرياني (MAP ReTLV): لا يوجد فرق معنوي 106
34.3 الضغط الجزئي للأكسجين (PO2 ReTLV): ارتفاع معنوي في مجموعة Dex 106
34.4 نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt ReTLV): انخفاض معنوي في مجموعة Dex 107
35 ملخص تحليل البيانات و النتائج أزمنة التجربة 109
35.1 خط الأساس (BL) و الزمن الأول (T1 TLV 10) 109
35.2 الزمن الثاني (T2 OLV 10) 109
35.3 الزمن الثالث (T3 OLV 60) 109
35.4 الزمن الرابع (T4 ReTLV) 109
35.5 الاستنتاجات 109
36 تأثير الديكسميديتوميدين على معدل ضربات القلب القلب (HR) باستخدام النموذج الخطي العام (GLM) 110
36.1 النتائج: 110
37 تأثير الديكسميديتوميدين على ضغط الدم الوسطي باستخدام النموذج الخطي العام (GLM) 112
38 تأثير الديكسميديتوميدين على نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt) باستخدام النموذج الخطي العام (GLM) 114
39 تأثير الديكسميديتوميدين على ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP) باستخدام النموذج الخطي العام (GLM) 116
40 تأثير الديكسميديتوميدين على ضغط الأكسجين الجزئي (Po2) باستخدام النموذج الخطي العام (GLM) 118
41 الاختلافات بين المجموعتين في النقاط الزمنية 121
41.1 الزمن الثاني (T2 OLV 10): 121
41.2 الزمن الثالث (T3 OLV 60): 121
41.3 الزمن الرابع (T4 ReTLV): 121
42 سلوك المتغيرات تبعًا للزمن والمجموعة 121
42.1 معدل ضربات القلب (HR) 121
42.1.1 تغيرات معدل ضربات القلب عبر الزمن: 121
42.1.2 الاختلافات بين المجموعتين 121
42.2 ضغط الدم الوسطي (MAP) 122
42.2.1 تغيرات ضغط الدم عبر الزمن 122
42.2.2 الاختلافات بين المجموعتين 122

42.3 ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP)..... 122
42.3.1 تغيرات PIP عبر الزمن..... 122
42.3.2 الاختلافات بين المجموعتين..... 122
42.4 ضغط الأكسجين الجزئي (PO2)..... 122
42.4.1 تغيرات PO2 عبر الزمن..... 122
42.4.2 الاختلافات بين المجموعتين..... 122
42.5 نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt)..... 123
42.5.1 تغيرات Qs/Qt عبر الزمن..... 123
42.5.2 الاختلافات بين المجموعتين..... 123
43 مناقشة النتائج الاحصائية..... 123
44 الدراسات المقارنة العالمية:..... 125
44.1 دراسة Jiang H. et al. (2022)..... 125
44.2 دراسة Buget MI. et al. (2015)..... 126
44.3 دراسة Lee SH. et al. (2016)..... 127
44.4 دراسة Wang Y. et al. (2022)..... 128
3. دراسة Xia R. et al. (2013 و 2015) - (يمكن اعتبارهما معًا لأنهما لنفس المؤلفين حول نفس التدخل)..... 129
45 نقاط التوافق:..... 131
- تحسين الأكسجة:..... 131
- تقليل الشنت الرئوي:..... 131
- تحسين ميكانيكا الرئة:..... 131
46 نقاط الاختلاف:..... 132
46.1 1. الفئة العمرية:..... 132
46.2 2. الجرعة وطريقة الإعطاء:..... 132
46.3 التأثير على ضغط الدم ومعدل ضربات القلب..... 133
47 الخلاصة:..... 136
47.1 تحسين الأكسجة:..... 136
47.2 تقليل الشنت الرئوي:..... 136
47.3 تقليل جهد التنفس:..... 136
47.4 عدم التأثير على ضغط الدم ومعدل ضربات القلب:..... 136
48 التوصيات بناءً على نتائج الدراسة..... 137
48.1 1. جراحة الأطفال:..... 137
48.2 2. جراحة الصدر:..... 137
48.3 3. جراحة القلب:..... 137
48.4 5. علم العقاقير:..... 137
48.5 7.توصيات لوحدة العناية المشددة:..... 137
48.5.1 1. المرضى على جهاز التنفس الصناعي:..... 137
48.5.2 2. المرضى الذين يُعانون من أفات قلبية:..... 138
48.5.3 3. المرضى الذين يُعانون من أفات صدرية ورئوية:..... 138
48.6 ملاحظة..... 138
49 References..... 139
50 ما هو الشنت الرئوي (Qs/Qt)؟..... 151
50.1 لماذا نحسب الشنت الرئوي؟..... 151
50.2 مبدأ حساب الشنت الرئوي:..... 151
50.3 المعادلات المستخدمة في حساب الشنت الرئوي:..... 152
50.4 مثال عملي (مبسط):..... 155

جدول 24 : التوزيع والوظائف الرئيسية للأنواع الفرعية لمستقبلات ألفا-2 43
جدول 25 : ملخص الخصائص الحركية الدوائية Pharmacokinetics 57
جدول 26: أمثلة على أنظمة الجرعات الشائعة 58
جدول 27: الآثار الجانبية الشائعة وطرق تدبيرها 59
جدول 28: ملخص الآثار الجانبية الرئيسية وتدبيرها 59
جدول 2: العلاقة بين المجموعات والجنس وجهة العملية 74
جدول 3: توزع المرضى حسب الجنس بين المجموعتين 74
جدول 4: توزع المرضى حسب جهة العملية بين المجموعتين 74
جدول 5: لإحصائيات الوصفية للمتغيرات الديموغرافية مع قيم p لاختبارات لT-test Mann-Whitney U 76
جدول 6 الإحصائيات الوصفية للمتغيرات السريرية مع قيم p لاختبارات t-test و Mann-Whitney U 79
جدول 7: الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الأساسية عند خط الأساس 83
جدول 8: اختبار Mann-Whitney U واختبار -test للعينات المستقلة 85
جدول 9: نتائج اختبار ANOVA أحادي الاتجاه 85
جدول 10 : الإحصاءات الوصفية و تقديرات M 88
جدول 11: الاختبارات الإحصائية التي جرى استخدامها. T1 TLV 10 90
جدول 12: الإحصائيات الوصفية والتقديرات OLV 10 min 92
جدول 13 :الاختبارات الإحصائية التي جرى استخدامها. T1 TLV 10 93
جدول 14: الإحصاءات الوصفية وتقديرات الوسط القوية T3 OLV 60min 97
جدول 15 : التحليلات الإحصائية المجراة في الزمن T3 OLV 60min للمجموعتين 99
جدول 16 اختبارات التوزيع الطبيعي و تجانس التباين T4 ReTLV 104
جدول 17: الإحصائيات الوصفية و مقاييس الموقع T4 ReTLV 105
جدول 18: متوسط قيم معدل ضربات القلب في كل زمن مع الانحراف المعياري 111
جدول 19: جدول 32: متوسط قيم الضغط الوسطي في كل زمن مع الانحراف المعياري. 113
جدول 20 : متوسط قيم الشنت Qs/Qt في كل زمن مع الانحراف المعياري 115
- جدول 21: متوسط قيم ضغط الذروة التنفسي (Peak P) في كل زمن مع الانحراف المعياري 117
جدول 22: متوسط قيم ضغط الأكسجين الجزئي (Po2) في كل زمن مع الانحراف المعياري 120
جدول 23: نتائج التجربة في جميع الأزمنة مع القيم الاحصائية 124
جدول 24: جدول مقارنة الدراسات حول تأثير الديكسميديتوميدين (DEX) أثناء تهوية الرئة الواحدة (OLV) 134

الشكل 1 : المسار الخلوي المتكامل لتضيق الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة HPV (مقتبس من Villamor et al., 2019). [14] 20
- الشكل 2: العوامل الميكانيكية المؤثرة على الرئتين في الوضع الجانبي أثناء الجراحة 26
الشكل 3 : الدور التعويضي لـ HPV في إعادة توجيه تدفق الدم أثناء OLV 27
الشكل 4 :نموذج لتأثير انقباض الأوعية الدموية الرئوية بسبب نقص الأكسجين (HPV) على PaO2 كدلالة لنسبة الرئة التي تعاني من نقص الأكسجين [20] 28
الشكل 7: موضع أنبوب التجويف الفردي بقطر داخلي 3 مم عبر الحبال الصوتية 37
الشكل 8: موضع MPEBT من خلال الحبال الصوتية اللمعتان ، 3 مم و 2.5 مم ، هما أحدهما فوق الآخر 37
الشكل 10: الطريقة العمياء في وضع الأنبوب المزدوج 38
الشكل 14 : التوزيع للأنواع الفرعية لمستقبلات ألفا-2 43
الشكل 15: 50.3 التأثيرات الجهازية لمستقبلات ألفا-2 الفرعية 44
الشكل 16: التأثير المضاد للالتهاب لدواء ديكسميديتوميدين. 47
الشكل 17: التأثير المضاد لاضطراب النظم لدواء ديكسميديتوميدين 49
الشكل 18: التأثيرات الواقية للقلب Cardioprotection 51
الشكل 19 آليات حماية الكلى والرئة عبر تنظيم الالتهام الذاتي 53
الشكل 20 الآليات الجزيئية للتأثيرات المضادة للورم Le Provost et al., 2024 54
الشكل 39 : توزع المرضى حسب العمر، الوزن، الطول، مؤشر كتلة الجسم 77
الشكل 38 :التمثيل البياني لتوزع المرضى حسب الجنس وجهة العملية بين المجموعتين. 77
الشكل 40: التمثيل البياني للمتغيرات السريرية. 80
الشكل 41:التمثيل البياني لمتغيرات خط الأسلس 84
الشكل 42: التمثيل البياني لتوزع قيم PaO2 بين المجموعتين 86
الشكل 43 : التمثيل البياني لقيم المتوسطات للمتغيرات HR,MAP,Qs/Qt, PeaK P. خلال الزمن الأول 90
الشكل 44: تمثيل بياني يظهر عدم وجود فروق احصائية بين متوسطات المتغيرات HR,MAP, PO2, PeaK P بين مجموعتي الدراسة 94
الشكل 45: التمثيل البياني لمتغير Qs/Qt يظهر الفرق بين المتوسطات للمجموعتين 95
الشكل 46: Qs/Qt OLV 60 min 99
الشكل 47: PO2 OLV 60 min: 100
الشكل 48:Peak P OLV 60 min 101
الشكل 49:المتغيرات التي لم تظهر فروقًا معنوية 2.1 HR OLV 60 min و MAP OLV 60 min 102
الشكل 50 : التمثيل البياني لتغيرات معدل ضربات القلب حسب الزمن لكلا المجموعتين. 111
الشكل 51: التمثيل البياني لتغيرات الضغط الوسطي حسب الزمن لكلا المجموعتين. 113
الشكل 52: التمثيل البياني لتغيرات قيم الشنت Qs/Qt حسب الزمن لكلا المجموعتين 115
الشكل 53: : التمثيل البياني لتغيرات ضغط الذروة التنفسي (Peak P) حسب الزمن لكلا المجموعتين 117
الشكل 54: التمثيل البياني لتغيرات قيم ضغط الأكسجين الجزئي (Po2) حسب الزمن لكلا المجموعتين 120
الشكل 5:MPEBT مع موصلات منفصلة لتهوية الرئتين بشكل فردي بجهازي تهوية 148
الشكل 6: نفس أنبوب التجويف المزدوج بالشكل 2 مع موصل واحد لتهوية كلتا الرئتين في نفس الوقت بجهاز تنفس واحد 148
الشكل 11: بعد العزل الناجح منظر بالتنظير القصبي 149
الشكل 12: مناظر متعددة بالمنظار حسب موقع المنظار (العزل ناجح للرئة اليسار) 150
الشكل 13: مناظر متعددة بالمنظار حسب موقع المنظار (العزل ناجح للرئة اليمن) 150

تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجين والشنت الرئوي خلال تهوية رئة واحدة في جراحة الأطفال:

دراسة سريرية مضبوطة معشاة

The Effect of Dexmedetomidine on Oxygen and Intrapulmonary Shunt During One Lung Ventilation in Pediatric Surgery:

Randomized Controlled Trial

ClinicalTrials.gov ID: NCT04932746

Contacts/Locations

Central Contact Person: Ayham Khddam, MR
Telephone: +963933706725
Email ayham.khddam@damascusuniversity.edu.sy
Central Contact Backup: F Rostom, PHD
Telephone: +963988075222
Email: fatenrostom@yahoo.fr
Study Officials: Faten Rostom, PHD

Results Point of Contact:
Name/Official Title: Dr. Ayham Khddam
Organization: Damascus University, Children's University Hospital
Phone: +963933706725
Email: ayham.khddam@damascusuniversity.edu.sy

Study Identification

Unique Protocol ID: UDMS-Anesth-01-2021
Brief Title: The Effect of Dexmedetomidine on Oxygen During One Lung Ventilation in Pediatric Surgery. (RCT)
Official Title: The Effect of Dexmedetomidine on Oxygen and Intrapulmonary Shunt During One Lung Ventilation in Pediatric Surgery:
Randomized Controlled Trial

تصميم الدراسة : تجربة محكمة مضبوطة معشاة

Double-Blind Randomized Controlled Trial

الملخص (Abstract):

المقدمة:

تُعتبر تهوية رئة واحدة (OLV) تقنية أساسية في جراحة الصدر. مع ذلك، تُعتبر OLV تحدياً فسيولوجياً، حيث يُمكن أن تُؤدي إلى نقص التأكسج ونشوء الشنت رئوي (Qs/Qt).

أهمية البحث: أظهرت بعض الدراسات أن ديكسميديتوميدين، وهو مهدئ ومسكن للألم، يُحسن الأكسجة ويقلل من الشنت الرئوي أثناء OLV في البالغين.

فرضية البحث: يمكن أن يُحسن ديكسميديتوميدين من مستوى الأكسجة ويُقلل من نسبة الشنت الرئوي أثناء OLV في جراحة الصدر عند الأطفال.

تهدف هذه الدراسة : إلى تقييم تأثير ديكسميديتوميدين على تقبض الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV) خلال (OLV) في جراحة الصدر عند الأطفال.

الطرائق:

اجريت تجربة سريرية مضبوطة معشاة، مزدوجة التعمية تم اختيار 216 طفلاً تتراوح أعمارهم بين 2-12 سنة وأكمل 164 منهم الدراسة، اذ خضعوا لجراحة تتطلب OLV. أخذت موافقة خطية من أوصياء الأطفال قبل إشراكهم في الدراسة، وأخذت الموافقة على الدراسة من قبل مجلس البحث العلمي في جامعة دمشق.

وزع المشاركين بشكل عشوائي على مجموعتين: مجموعة Dex (تلقت تسريب ديكسميديتوميدين بجرعة 0.5 ميكروغرام/كغ لمدة 10 دقائق، متبوعة بجرعة 0.4 ميكروغرام/كغ/ساعة حتى إغلاق الجلد) ومجموعة Placebo (تلقت تسريب محلول ملحي بنفس الحجم).

جرى تخدير جميع الأطفال تبعاً لبروتوكول قياسي موحد

استخدمت التهوية ميكانيكية بنظام تهوية PCV واستخدمت نفس تقنية OLV لجميع الأطفال، بأنبوب مزدوج التجويف أو أنبوب عزل أحادي ، وضغط إيجابي لنهاية الزفير **5** (PEEP) سم ماء.

جرى قياس MAP، PIP، PO_2، Qs/Qt، و**HR** في خمس نقاط زمنية مختلفة: خط الأساس، بعد 10 دقائق من التخدير، بعد 10 دقائق من بدء OLV، بعد 60 دقيقة من بدء OLV، وبعد 20 دقيقة من العودة إلى تهوية كلتا الرئتين. حللت البيانات باستخدام برنامج SPSS.

النتائج:

- **الخصائص الديموغرافية والسريرية:** لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين **الديموغرافية** (العمر، الوزن، .....) **والسريرية** (كمية السوائل المُعطاة، إنتاج البول..... .) عند خط الأساس ($p > 0.05$).

- **التأثير على Qs/Qt**: أظهرت النتائج انخفاضًا كبيرًا في Qs/Qt في مجموعة Dex مقارنةً بمجموعة Placebo خلال جميع مراحل OLV ($p < 0.001$).
- **التأثير على PO2**: ازداد PO2 بشكل كبير في مجموعة Dex مقارنةً بمجموعة Placebo خلال المرحلة المتأخرة من OLV (OLV60min) وبعد العودة إلى تهوية كلتا الرئتين ($p < 0.05$) (ReTLV).
- **التأثير على PIP**: لوحظ انخفاض ملحوظ في PIP في مجموعة Dex مقارنةً بمجموعة Placebo بشكل عام ($p = 0.030$).
- **التأثير على MAP**: لم يُظهر ديكسميديتوميدين تأثيرًا كبيرًا على MAP بشكل عام ($p > 0.05$).
- **التأثير على HR**: لم يُظهر ديكسميديتوميدين تأثيرًا كبيرًا على HR بشكل عام. ($p > 0.05$)

المناقشة:

تدعم نتائج هذه الدراسة فرضية أن ديكسميديتوميدين يُحفّز HPV أثناء OLV في جراحة الصدر عند الأطفال.. ويُمكن تفسير تحسين الأكسجة وانخفاض PIP في مجموعة Dex بتأثير ديكسميديتوميدين على HPV وتقبض الأوعية الرئوية. من المثير للاهتمام أن ديكسميديتوميدين لم يُظهر تأثيرًا كبيرًا على MAP أو HR في هذه الدراسة. تفسر هذه النتائج أن الجرعة المُستخدمة في هذه الدراسة كانت كافية لتحفيز HPV دون التأثير بشكل كبير على الأوعية المحيطية أو وظيفة القلب.

الخاتمة و الخلاصة:

يُمكن للديكسميديتوميدين أن يكون خيارًا علاجيًا فعالًا لتحسين النتائج الفسيولوجية خلال OLV في جراحة الصدر عند الأطفال (بالجرعة المستخدمة ، من خلال تحفيز HPV، وتحسين الأكسجة، وتقليل جهد التنفس. **دون التسبب في انخفاض كبير في ضغط الدم أو معدل ضربات القلب.**

كلمات مفتاحية:

تهوية رئة واحدة، جراحة الصدر عند الأطفال، الديكسميديتوميدين، تقبض الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV)، ذروة ضغط مجرى الهواء PIP ، ضغط الأكسجين الجزئي Po2 ، نسبة الشنت الرئوي Qs/Qt ، ضغط الدم الوسطي MAP، معدل ضربات القلب HR.

جدول المختصرات والمصطلحات الطبية

المختصر (Abbreviation)	الاسم بالإنجليزية (English Term)	الترجمة العربية (Arabic Translation)
OLV	One-Lung Ventilation	تهوية رئة واحدة
Qs/Qt	Intrapulmonary Shunt Fraction	نسبة الشنت الرئوي (أو التحويلة داخل الرئة)
PaO2	Partial Pressure of Arterial Oxygen	الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني
HPV	Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction	تقبّض (أو تضيق) الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة
DEX	Dexmedetomidine	ديكسميديتوميدين
RCT	Randomized Controlled Trial	تجربة سريرية مضبوطة معشاة (أو محكّمة عشوائية)
PIP	Peak Inspiratory Pressure	ذروة ضغط الشهيق (أو ذروة ضغط مجرى الهواء)
MAP	Mean Arterial Pressure	متوسط ضغط الدم الشرياني (أو الضغط الشرياني الوسطي)
HR	Heart Rate	معدل ضربات القلب
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure	الضغط الإيجابي في نهاية الزفير
FiO2	Fraction of Inspired Oxygen	جزء (أو نسبة) الأكسجين المستنشق
TLV	Two-Lung Ventilation	تهوية الرئتين
V/Q	Ventilation/Perfusion	تهوية/تروية (أو مطابقة التهوية والتروية)
ASA	American Society of Anesthesiologists	الجمعية الأمريكية لأطباء التخدير
TIVA	Total Intravenous Anesthesia	التخدير الوريدي الكلي
CO	Cardiac Output	النتاج القلبي
PVR	Pulmonary Vascular Resistance	المقاومة الوعائية الرئوية
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	متلازمة الضائقة التنفسية الحادة

ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation	الأكسجة الغشائية خارج الجسم
IV	Intravenous	وريدي
Ca^{2+}	Calcium Ion	أيون الكالسيوم
NO	Nitric Oxide	أكسيد النيتريك
FRC	Functional Residual Capacity	السعة الوظيفية المتبقية
GLM	General Linear Model	النموذج الخطي العام
MAC	Minimum Alveolar Concentration	التركيز السنخي الأدنى
DLT	Double-Lumen Tube	أنبوب مزدوج التجويف
BB	Bronchial Blocker	سدادة قصبية (أو حاجز قصبي)
SLT	Single-Lumen Tube	أنبوب أحادي التجويف
PCV	Pressure Control Ventilation	تهوية بالتحكم بالضغط
Vt	Tidal Volume	الحجم الجاري (أو حجم المد والجزر)
EtCO2	End-tidal Carbon Dioxide	ثاني أكسيد الكربون في نهاية الزفير
BIS	Bispectral Index	المؤشر ثنائي الطيف (لقياس عمق التخدير)
ABG	Arterial Blood Gas	غازات الدم الشرياني
SpO2	Peripheral Oxygen Saturation	تشبع الأكسجين المحيطي (المقاس بمقياس الأكسجة النبضي)
CcO2	Capillary Oxygen Content	محتوى الأكسجين في الدم الشعيري (الرئوي)
CaO2	Arterial Oxygen Content	محتوى الأكسجين في الدم الشرياني
CvO2	Mixed Venous Oxygen Content	محتوى الأكسجين في الدم الوريدي المختلط
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	مرض الانسداد الرئوي المزمن
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery	جراحة الصدر التنظيرية بمساعدة الفيديو
VILI	Ventilator-Induced Lung Injury	إصابة الرئة المرتبطة بجهاز التنفس الصناعي
ALI	Acute Lung Injury	إصابة الرئة الحادة

IN	Intranasal	عن طريق الأنف
IM	Intramuscular	عضلي (عن طريق العضل)
t½	Half-life	عمر النصف (للدواء)
Vd	Volume of Distribution	حجم التوزيع (للدواء)
ROS	Reactive Oxygen Species	أنواع الأكسجين التفاعلية
PASMCs	Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells	خلايا العضلات الملساء في الشريان الرئوي
SR	Sarcoplasmic Reticulum	الشبكة الساركوبلازمية (أو الهيولية العضلية)
MLCK	Myosin Light Chain Kinase	كيناز سلسلة الميوسين الخفيفة
MLCP	Myosin Light Chain Phosphatase	فوسفاتاز سلسلة الميوسين الخفيفة

الجزء التمهيدي

1 الفصل الأول: المقدمة

1.1 خلفية علمية

تُعد تهوية الرئة الواحدة (OLV) تقنية أساسية في جراحة الصدر لدى الأطفال، لكنها تشكل تحديًا فسيولوجيًا كبيرًا. يؤدي عزل رئة واحدة إلى عدم تطابق حاد بين التهوية والتروية (V/Q mismatch)، مما يتسبب في تحويلة دموية كبيرة (Shunt - Qs/Qt) ونقص حاد في الأكسجة الشريانية (Hypoxemia)، وهو من أخطر مضاعفاتها المحتملة.

لمواجهة هذا التحدي، يعتمد الجسم على آلية دفاعية فسيولوجية تُعرف بتقبض الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV)، والتي تعمل على إعادة توجيه تدفق الدم من الرئة المنهارة (غير المهواة) إلى الرئة المهواة، مما يقلل من الشنت ويحسن الأكسجة. ومع ذلك، فإن فعالية هذه الآلية الحيوية يمكن أن تتأثر سلبًا بعوامل متعددة، أبرزها أدوية التخدير، خاصة المخدرات الاستنشاقية، مما يجعل الحفاظ عليها هدفًا علاجيًا مهمًا أثناء OLV.

1.2 ديكسميديتوميدين و OLV

في هذا السياق، يبرز الديكسميديتوميدين (Dexmedetomidine)، وهو ناهض انتقائي لمستقبلات α2-adrenergic، كعامل مساعد واعد. يتميز الديكسميديتوميدين بخصائصه المهدئة والمسكنة مع تأثير ضئيل على التنفس بالجرعات العلاجية. الأهم من ذلك، تشير الدراسات التي أجريت على البالغين إلى أن الديكسميديتوميدين قد يحافظ على استجابة HPV أو يعززها، مما يساهم في تقليل الشنت الرئوي وتحسين الأكسجة، وذلك على عكس المخدرات الاستنشاقية التي قد تثبطها.

1.3 مسوغات الدراسة

على الرغم من وجود بيانات متزايدة حول استخدام ديكسميديتوميدين في تخدير الأطفال وفي سياقات مختلفة، إلا أن الأدلة المتعلقة بتأثيره المحدد على الأكسجة والشنت الرئوي خلال OLV في جراحة الصدر عند الأطفال لا تزال محدودة. تختلف الاستجابات الفسيولوجية لدى الأطفال عنها لدى البالغين، مما يجعل استقراء نتائج دراسات البالغين غير كافٍ. لذلك، هناك حاجة لدراسات مخصصة لتقييم فعالية وأمان ديكسميديتوميدين في هذا السياق المحدد لدى الأطفال.

1.4 سؤال البحث والفرضية

- سؤال البحث: هل يؤثر استخدام ديكسميديتوميدين (مقارنة بالعلاج الوهمي) على الأكسجة الشريانية (PaO2) ونسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt) خلال تهوية رئة واحدة (OLV) لدى الأطفال الذين يخضعون لجراحة صدرية؟
- فرضية البحث: يُحسّن تسريب ديكسميديتوميدين الوريدي من مستوى الأكسجة الشريانية (PaO2) ويُقلل من نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt) أثناء تهوية رئة واحدة (OLV) في جراحة الصدر عند الأطفال، مقارنةً بالعلاج الوهمي.

1.5 أهداف الدراسة

- الأساسي: تقييم تأثير ديكسميديتوميدين على نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt) والضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (PaO2) خلال وبعد فترة OLV في جراحة الصدر عند الأطفال.
- الأهداف الثانوية:
  - تقييم تأثير ديكسميديتوميدين على ذروة ضغط مجرى الهواء (Peak Inspiratory Pressure - PIP) خلال OLV.
  - تقييم تأثير ديكسميديتوميدين على متغيرات الدورة الدموية: متوسط ضغط الدم الشرياني (Mean Arterial Pressure - MAP) ومعدل ضربات القلب (Heart Rate - HR) خلال فترة الدراسة.
  - تقييم سلامة استخدام ديكسميديتوميدين بالجرعة المحددة في هذا السياق.

---

2 الفصل الثاني: الطرائق (Methods)

2.1 تصميم الدراسة

أُجريت هذه الدراسة كتجربة سريرية مُحكَمَة، عشوائية، مزدوجة التعمية (Double-Blind Randomized Controlled Trial - RCT). تم تسجيل بروتوكول الدراسة في ClinicalTrials.gov تحت المعرف NCT04932746 والمعرف الفريد UDMS-Anesth-01-2021. أُجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، سوريا، في الفترة ما بين 1 مارس 2021 و 1 يونيو 2023.

2.2 الاعتبارات الأخلاقية

حصلت الدراسة على موافقة مجلس البحث العلمي ولجنة الأخلاقيات في كلية الطب بجامعة دمشق (رقم الموافقة: 1810). تم الحصول على موافقة خطية مستنيرة من أولياء الأمور أو الأوصياء القانونيين لجميع الأطفال المشاركين قبل إدراجهم في الدراسة، بعد شرح كامل لأهداف الدراسة وإجراءاتها والمخاطر والفوائد المحتملة (انظر الملحق أ: نموذج الموافقة المستنيرة). تم التأكيد على سرية بيانات المشاركين والحق في الانسحاب من الدراسة في أي وقت دون التأثير على الرعاية الطبية المقدمة.تم تسجيل البروتوكول

ClinicalTrials.org (UDMS-Anesth-01-2021, NCT04932746).

التزام البحث بالمبادئ الأخلاقية في البحوث الطبية يضمن سلامة المشاركين ويُعزز مصداقية الدراسة ونتائجها.

2.3 المشاركون

تم تقييم أهلية الأطفال المقرر خضوعهم لجراحة صدرية تتطلب OLV للمشاركة في الدراسة.

2.3.1 معايير الاشتمال:

1. العمر بين 2 و 12 سنة.
2. تصنيف الجمعية الأمريكية لأطباء التخدير (ASA) من الدرجة I أو II.
3. الحاجة المُقررة لـ OLV أثناء الجراحة.
4. الحصول على موافقة مستنيرة من ولي الأمر/الوصي.

2.3.2 معايير الاستبعاد:

- *قبل الجراحة:* الخداج، التليف الكيسي، حساسية معروفة لديكسميديتوميدين، أمراض عصبية أو قلبية (خلقية أو صمامية) هامة، اختلال وظائف الكبد أو الكلى، تناول أدوية قد تتفاعل مع ديكسميديتوميدين (مثل حاصرات بيتا).
- *أثناء الجراحة:* عدم القدرة على تحقيق عزل رئوي فعال، نقص أكسجة (<90%) غير مستجيب للتدخلات القياسية ويتطلب إيقاف OLV، بطء قلب (<80 نبضة/دقيقة) غير مستجيب للأتروبين أو يتطلب علاجات إنوتروبية مما يستدعي إيقاف تسريب دواء الدراسة

2.4 حساب حجم العينة

تم حساب حجم العينة المطلوب باستخدام اختبار T للعينات المستقلة لمقارنة متوسطي PaO2 و Qs/Qt بين المجموعتين. استند الحساب إلى مستوى دلالة إحصائية $(\alpha) = 0.05$، وقوة إحصائية $(1-\beta) = 80\%$، وحجم

تأثير مُفترض (بناءً على دراسات البالغين) يُمثل فرقاً بنسبة 20% في PaO2 و 15% في Qs/Qt بين المجموعتين. مع الأخذ في الاعتبار نسبة تسرب محتملة قدرها 15%، أظهرت الحسابات (باستخدام برنامج GPower) الحاجة إلى 164 مشاركاً إجمالاً (82 مشاركاً في كل مجموعة).

2.5 العشوائية والتعمية

تم توزيع المشاركين المؤهلين عشوائيًا بنسبة 1:1 إلى إحدى مجموعتي الدراسة (Dex أو Placebo) باستخدام قائمة أرقام عشوائية مولدة بالحاسوب، مع ضمان إخفاء التخصيص (Allocation Concealment). كانت الدراسة مزدوجة التعمية، حيث تم تعمية فريق التخدير، الفريق الجراحي، جامعي البيانات، ومحللي الإحصاء، بالإضافة إلى المرضى وأوليائهم.

2.6 التدخلات

- **مجموعة ديكسميديتوميدين (Dex):** تلقى المشاركون تسريباً وريدياً لديكسميديتوميدين بجرعة تحميل 0.5 ميكروغرام/كغ خلال 10 دقائق، تبدأ بعد تحريض التخدير وقبل البدء بـ OLV، تليها جرعة صيانة مستمرة بمعدل 0.4 ميكروغرام/كغ/ساعة حتى البدء بإغلاق الجلد.
- **مجموعة العلاج الوهمي (Placebo):** تلقى المشاركون تسريباً وريدياً لمحلول ملحي 0.9% بنفس الحجم ومعدل التسريب والجدول الزمني لمجموعة Dex.

2.7 بروتوكول التخدير

تم اتباع بروتوكول تخدير موحد لجميع المشاركين في كلتا المجموعتين:

- **المراقبة القياسية:** تخطيط القلب الكهربائي، قياس الأكسجة النبضي، قياس ثاني أكسيد الكربون في نهاية الزفير (EtCO2)، قياس ضغط الدم غير الباضع، درجة الحرارة، ومراقبة ضغط الدم الشرياني الباضع (عبر قنية شريانية) والقسطرة الوريدية المركزية لقياسات غازات الدم. تم قياس عمق التخدير باستخدام مؤشر ثنائي الطيف (BIS) للحفاظ عليه ضمن نطاق 40-50.
- **المباشرة:** تم باستخدام فنتانيل (1 ميكروغرام/كغ) وبروبوفول (حسب الحاجة لتحقيق فقدان الوعي).
- **الإرخاء العضلي:** تم باستخدام أتراكوريوم (0.5 مغ/كغ) للتمكين من التنبيب الرغامي وتسهيل التهوية الميكانيكية.
- **الاستمرارية:** تم الحفاظ على التخدير باستخدام السيفوفلوران (بتركيز يتم ضبطه للحفاظ على BIS ضمن النطاق المستهدف) ممزوجاً مع الأكسجين والهواء. تم استخدام نسبة أكسجين مستنشق

40% (FiO2) خلال تهوية الرئتين (TLV) و 80% خلال OLV، مع إمكانية زيادتها إلى 100% لفترة وجيزة إذا دعت الحاجة لمعالجة نقص الأكسجة. تم إعطاء تسريب مستمر للفنتانيل (1 ميكروغرام/كغ/ساعة) كمسكن ألم.

2.8 بروتوكول تهوية رئة واحدة (OLV)

تم تحقيق عزل الرئة باستخدام أنبوب مزدوج التجويف (DLT) أو حاجز قصبي (Bronchial Blocker) مناسب لعمر الطفل، مع التأكد من الموضع الصحيح بتنظير القصبات. تمت التهوية الميكانيكية بوضع التهوية بالتحكم بالضغط (PCV)، مع ضبط الضغط الشهيقي لتحقيق حجم مدي (Tidal Volume) يتراوح بين 6-8 مل/كغ. تم تطبيق ضغط نهاية زفير إيجابي (PEEP) بقيمة 5 سم ماء بشكل ثابت، وتعديل معدل التنفس للحفاظ على EtCO2 ضمن نطاق 35-45 مم زئبق.

2.9 جمع البيانات والمتغيرات المقاسة

تم جمع البيانات الديموغرافية (العمر، الجنس، الوزن، الطول، مؤشر كتلة الجسم) والبيانات السريرية (نوع الجراحة، مدتها، كمية السوائل المعطاة، النتاج البولي، نتائج وظائف الرئة قبل الجراحة إن وجدت FEV1, FVC) لجميع المشاركين (انظر الملحق ج: استمارة جمع بيانات المريض).

تم قياس المتغيرات الفسيولوجية التالية في خمس نقاط زمنية محددة:

- **T0 (BL - Baseline)**: قبل بدء التخدير (لـ HR و MAP).
- **T1 (TLV10min)**: بعد 10 دقائق من تحريض التخدير وبدء TLV (قبل بدء تسريب دواء الدراسة وقبل OLV).
- **T2 (OLV10min)**: بعد 10 دقائق من بدء OLV (وبدء تسريب دواء الدراسة).
- **T3 (OLV60min)**: بعد 60 دقيقة من بدء OLV.
- **T4 (ReTLV)**: بعد 20 دقيقة من إنهاء OLV والعودة إلى TLV.

2.9.1 المتغيرات الأولية:

- الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (PaO2).
- نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt). تم حسابها باستخدام معادلة الشنت القياسية بناءً على عينات دم شرياني ودم وريدي مختلط (مأخوذة من القسطرة الوريدية المركزية):
  - (Qs/Qt = (CcO2 - CaO2) / (CcO2 - CvO2

- حيث يتم حساب محتوى الأكسجين في الشعيرات الرئوية (CcO2)، الدم الشرياني (CaO2)، والدم الوريدي المختلط (CvO2) بناءً على قيم غازات الدم والخضاب.

2.9.2 المتغيرات الثانوية:

- متوسط ضغط الدم الشرياني (MAP).
- معدل ضربات القلب (HR).
- ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP).
- الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني (PaCO2) .

2.10التحليل الإحصائي

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) الإصدار 27.

- **الإحصاء الوصفي**: تم حساب المتوسطات والانحرافات المعيارية للمتغيرات المستمرة، والأعداد والنسب المئوية للمتغيرات الفئوية.

- **مقارنة الخصائص الأساسية**: تم استخدام اختبار T للعينات المستقلة أو اختبار مان-ويتني يو (Mann-Whitney U) للمتغيرات المستمرة (حسب التوزيع)، واختبار كاي تربيع (Chi-Square) للمتغيرات الفئوية لمقارنة الخصائص الديموغرافية والسريرية الأساسية بين مجموعتي Dex و Placebo.

- **تحليل المتغيرات المتكررة**: تم استخدام النموذج الخطي العام (General Linear Model - GLM) للمقاييس المتكررة لتحليل التغير في المتغيرات الأولية والثانوية (PO2, Qs/Qt, PIP, MAP, HR) عبر النقاط الزمنية (T1-T4) ومقارنة التأثير بين المجموعتين (Dex و Placebo). تم تقييم التأثيرات الرئيسية للزمن والمجموعة، بالإضافة إلى تأثير التفاعل بين الزمن والمجموعة. تم استخدام اختبار Mauchly للكروية، وفي حالة انتهاك افتراض الكروية ($p < 0.05$)، تم استخدام تصحيح Greenhouse-Geisser لدرجات الحرية. تم استخدام اختبار Box's لتقييم تجانس

مصفوفات التباين-التغاير بين المجموعات، واختبار Levene لتقييم تجانس التباين لكل متغير في كل نقطة زمنية.

- **مستوى الدلالة**: تم اعتبار قيمة الاحتمال (p-value) أقل من 0.05 ذات دلالة إحصائية.

3 الفصل الثالث: النتائج

3.1 المشاركين

تم تقييم أهلية 313 طفلاً، تم استبعاد 57 ورفض 40، ليتم توزيع 216 طفلاً مؤهلاً عشوائياً. خرج 52 مشاركاً من الدراسة لأسباب مختلفة (فشل عزل الرئة، بطء النبض، نقص الأكسجة، ومضاعفات أخرى). تم تحليل بيانات 164 مشاركاً أكملوا الدراسة (82 في مجموعة Dex و 82 في مجموعة Placebo).

3.2 ملخص النتائج الرئيسية

هدفت هذه الدراسة العشوائية المحكومة مزدوجة التعمية إلى تقييم تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجة (PO2) والشنت الرئوي (Qs/Qt) ومتغيرات فسيولوجية أخرى خلال تهوية رئة واحدة (OLV) في جراحة الصدر عند الأطفال. أظهرت النتائج الرئيسية أن تسريب ديكسميديتوميدين بالجرعة المدروسة أدى إلى:

1. انخفاض معنوي في نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt) مقارنة بالعلاج الوهمي، بدءاً من الدقائق الأولى لـ OLV واستمر طوال فترة الدراسة.
2. تحسن معنوي في الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (PO2) مقارنة بالعلاج الوهمي، خاصة في المراحل المتأخرة من OLV وبعد العودة لتهوية الرئتين.
3. انخفاض معنوي في ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP) بشكل عام مقارنة بالعلاج الوهمي.
4. عدم وجود تأثير ذي دلالة إحصائية على متوسط ضغط الدم الشرياني (MAP) أو معدل ضربات القلب (HR) بشكل عام مقارنة بالعلاج الوهمي.

3.3 ملخص تفسير النتائج وارتباطها بالفرضية

- يُعزى الانخفاض المبكر والمستمر في الشنت الرئوي (Qs/Qt) إلى تعزيز آلية تقبض الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV)، مما أدى إلى تحسين تطابق التهوية/التروية وتحسن الأكسجة (PO2) لاحقًا. كما يُفسر انخفاض ذروة ضغط الشهيق (PIP) بتحسن محتمل في المطاوعة الرئوية وتقليل الجهد الميكانيكي للتهوية. من المهم الإشارة إلى أن هذه الفوائد تحققت مع استقرار هيموديناميكي ملحوظ، حيث لم تظهر فروق جوهرية في متوسط الضغط الشرياني (MAP) أو معدل ضربات القلب (HR)، مما يدعم مأمونية الجرعة المستخدمة في هذه الدراسة.

3.4 نقاط ايجابية في الدراسة

تميزت هذه الدراسة بعدة نقاط قوة، أبرزها تصميمها كتجربة سريرية عشوائية مزدوجة التعمية (RCT)، وهو المعيار الذهبي لتقييم فعالية التدخلات. كما تم توحيد بروتوكولات التخدير وتهوية الرئة الواحدة (OLV) قدر الإمكان للحد من المتغيرات المربكة. بالإضافة إلى ذلك، كان حجم العينة كافيًا للكشف عن فروق ذات دلالة إحصائية في المتغيرات الرئيسية، وتم استخدام تحليل إحصائي قوي (GLM) للمقاييس المتكررة، كل ذلك ضمن سياق سريري واقعي على فئة سكانية هامة من الأطفال.

3.5 محددات الدراسة

- على الرغم من نقاط القوة، توجد بعض المحددات لهذه الدراسة. كونها دراسة أُجريت في مركز واحد قد يحد من قابلية تعميم النتائج. كما أن نطاقها العمري المحدد (2–12 سنة) لا يسمح بتعميم النتائج مباشرة على الرضع أو المراهقين. بالإضافة إلى ذلك، لم يتم قياس النتاج القلبي بشكل مباشر، مما قد يؤثر على دقة حسابات الشنت، ولا يمكن استبعاد التأثير المتبقي لأدوية التخدير الأخرى على استجابة HPV بشكل كامل.

4 الدراسات المقارنة العالمية:

تم تحديد خمس دراسات رئيسية تُعتبر الأكثر تشابهًا مع دراستنا من حيث التركيز على التأثير الفسيولوجي للديكسميديتوميدين (DEX) أثناء تهوية الرئة الواحدة (OLV) في جراحة الصدر لدى البالغين. سيتم استعراضها بإيجاز لمقارنة النتائج ووضع دراستنا في سياقها العالمي

4.1 دراسة Jiang H. et al. (2022)

- **Jiang H.** **مستشفى شوهوي المركزي، شنغهاي، الصين،** **J Med Biochem [1]**
- **عنوان المقالة**
- : One-lung ventilation patients: Clinical context of administration of different doses of dexmedetomidine (
  - السياق السريري لإعطاء جرعات مختلفة من DEX لمرضى OLV).

دراسة Jiang وآخرون هي تجربة سريرية عشوائية (RCT) أجريت على البالغين، قارنت جرعات مختلفة من DEX مقابل الدواء الوهمي (Placebo) أثناء OLV. توافقت نتائجها مع دراستنا في إظهار أن DEX يحسن PaO2 ويقلل Qs/Qt بشكل كبير. تكمن أهميتها في تأكيد هذه النتائج الإيجابية وبحثها في تأثير الجرعات المختلفة، إلا أنها اختلفت عن دراستنا بكونها أُجريت على البالغين وباستخدام التخدير الوريدي الكلي (TIVA) دون تقييم مباشر لميكانيكا التنفس.

4.2 دراسة Wang Y. et al. (2022)

- **عنوان المقالة:** Effect of dexmedetomidine on intrapulmonary shunt in patients with sevoflurane maintained during one-lung ventilation... (تأثير DEX على الشنت الرئوي في مرضى السيفوفلوران...).
- 2022 Wang Y. مستشفى جامعة بينزهو الطبية الصين Medicine (Baltimore)[2]

دراسة Wang وآخرون [2]، وهي RCT أخرى على البالغين، توافقت مع دراستنا في استخدام السيفوفلوران للصيانة والتركيز على الشنت (Qs/Qt) كنتيجة أساسية، حيث أكدت أن DEX يقلل الشنت

بشكل كبير. تختلف هذه الدراسة باستخدامها لجرعة تحميل أعلى للدواء، وعدم إظهارها لفرق ذي دلالة إحصائية في PaO2.

2. دراسة Xia R. et al. (2013 و 2015) –

(يمكن اعتبارهما معًا لأنهما لنفس المؤلفين حول نفس التدخل)

- Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of Isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation [3]
- Xia R. الصين مستشفى جامعة يانغتسي الأول التابع 2013 Cell Biochem Biophys
- تأثير تسريب DEX الوريدي مع الأيزوفلورين على الأكسجة والشنت…
- Intravenous infusion of dexmedetomidine combined isoflurane inhalation reduces oxidative stress and potentiates hypoxia pulmonary vasoconstriction during one-lung ventilation in patients
- Xia R. الصين مستشفى جامعة يانغتسي الأول التابع 2015 Mediators Inflamm [4]
- تسريب DEX الوريدي مع الأيزوفلورين يقلل الإجهاد التأكسدي ويعزز HPV…

قدم Xia وآخرون دراستين هامتين [3, 4] على البالغين، حيث أظهرت نتائجهما أن DEX لا يقتصر على تحسين PaO2 وتقليل Qs/Qt أثناء OLV مع الأيزوفلوران فحسب، بل يبحث أيضًا في الآليات المحتملة لذلك، مثل تقليل الإجهاد التأكسدي وتعزيز استجابة HPV. تتوافق هذه النتائج بقوة مع فرضية دراستنا حول دور DEX في تحفيز HPV، رغم اختلافها في نوع المخدر الاستنشاقي المستخدم والجرعة الأعلى للدواء.

5 الفصل الخامس الخاتمة

أثبتت هذه الدراسة أن استخدام الديكسميديتوميدين (بجرعة تحميل 0.5 ميكروغرام/كغ ثم صيانة 0.4 ميكروغرام/كغ/ساعة) أثناء تهوية الرئة الواحدة (OLV) لدى الأطفال (2–12 سنة) يحسن بشكل ملحوظ كلاً من الأكسجة الشريانية (PaO2) والشنت الرئوي (Qs/Qt)، مع تقليل ضغط مجرى الهواء (PIP)، دون التسبب في تأثيرات سلبية هيموديناميكية كبيرة. تدعم هذه النتائج دور الدواء في تعزيز استجابة HPV، مما يجعله خيارًا واعدًا وآمنًا لتحسين النتائج الفسيولوجية أثناء OLV للأطفال.

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق – كلية الطب البشري

قسم التخدير والإنعاش والعناية المشددة وتدبير الألم

6 الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجين والشنت الرئوي خلال تهوية رئة واحدة في جراحة الأطفال: دراسة سريرية مضبوطة معشاة.

أنا الطبيب ايهم يحيى خدام طالب الدراسات العليا – دكتوراه في اختصاص التخدير و الإنعاش في كلية الطب بجامعة دمشق ، مشفى الأطفال الجامعي. أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى تقييم تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجين والشنت الرئوي خلال تهوية رئة واحدة في جراحة الأطفال.

و يتضمن هذا البحث إجراء (الاستقصاءات, العلاجات, الاجراءات) التالية :

- تسريب الدواء ديكسميديتوميدين خلال العمل الجراحي
- استخدام أجهزة المراقبة الأساسية: مقياس الأكسجة النبضي، تخطيط القلب المستمر, $EtCo_2$
- مراقبة مخبرية لعينات غازات الدم الشرياني ABG متكررة.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذه يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بالمرض المصاب به الطفل لملء استبيان خاص بالبحث, علما أن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة الحالة الصحية للطفل.

نؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية و لا يمكن لأحد من غير المشاركين في هذا البحث أن يطلع عليها, كما سيتم ترميز المشاركين و المشاركات بإعطائهم أرقاما دون ذكر أسمائهم.

ولن نقوم بأي إجراء أو استقصاء غير ضروري للطفل و أي تداخل قد يكون من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بدون قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (الطفل المريض) لن يحصل على أي تعويضات أو أي مقابل مادي, كما أن رفض المشاركة ليس له أي تبعات, وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

هذه الموافقة تخص البحث العلمي وليس لها علاقة بأي بموافقة آخرى (كالموافقة على الخطورة التخديرية والجراحية وأحتمالات الوفاة التي يحددها الأطباء)

المخاطر و الفوائد :

1- **المخاطر** :وترتبط بنوع العمل الجراحي ومدة البقاء على جهاز التنفس والاختلاطات الناجمة عنها

i. خطر توقف القلب في أي مرحلة من المراحل .

ii. خطورة نقص الأكسجة الذي يبقى الأكثر احتمالاً عند الأطفال وتبعاته.

iii. واختلاطات التهوية الالية: ذات رئة , ريح صدرية ، وغيرها.

2- **الفوائد :**

a. الحصول على فرصة أفضل للمعالجة وفق خطة مدروسة.

b. وتخفيض الخطورة التخديرية بشكل جدي .

c. وتأمين راحة أكثر للجراح مما يخفض الاختلاطات والخطورة الجراحية أيضاً .

3- **الموافقة على المشاركة:**

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة و تم شرحها لي من قبل الأطباء وأوافق طوعاً أن يكون الطفل (.....) مشاركاً في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ومن دون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع :

الرقم المتسلسل للمشارك :

اسم الوكيل القانوني للطفل المريض من أهله أو غيرهم:

الرقم الوطني للوكيل القانوني:

رقم الهاتف الوكيل:

العنوان الدائم :

التوقيع ولي أمر الطفل :

التاريخ: / /

البصمة لمن لا يجيدون القراءة والكتابة

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق – كلية الطب البشري

قسم التخدير والإنعاش والعناية المشددة وتدبير الألم

7 استمارة المريض المشارك بالدراسة

تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجين والشنت الرئوي خلال تهوية رئة واحدة في جراحة الأطفال: دراسة سريرية مضبوطة معشاة.

اشراف: أ.د فاتن رستم

مقدم البحث: د. ايهم خدام

الرقم المتسلسل للمشارك:

اسم الطفل المريض:

العمل الجراحي:

العمر: الوزن : الطول :

اسم الوكيل القانوني للطفل المريض من أهله أو غيرهم:

الرقم الوطني للوكيل القانوني:

رقم الهاتف الوكيل:

العنوان الدائم:

معطيات الإيكو القلبي قبل الجراحة: _ FE%:

الصورة الشعاعية للصدر XR قبل الجراحة:

المعطيات المخبرية قبل الجراحة ABG:

قيم الزمن الأول T1 (10 :T1 دقائق بعد مباشرة التخدير)

	Group D	Group C
FiO_2 %		
Hb a g/dl		
SaO_2(%)		
PaO_2 (mmHg)		
Hb v g/dl		
SvO_2 (%)		
PvO_2 (mmHg)		
Qs/Qt		

قيم الزمن الأول T2 (10 دقائق بعد بدء عزل الرئة وتهوية رئة وحيدة OLV)

	Group D	Group C
FiO_2 %		
Hb a g/dl		
SaO_2(%)		
PaO_2 (mmHg)		
Hb v g/dl		
SvO_2 (%)		
PvO_2 (mmHg)		
Qs/Qt		

قيم الزمن الأول T3 (60 :T3 دقيقة بعد إجراء OLV)

	Group D	Group C
FiO_2 %		
Hb a g/dl		
SaO_2(%)		
PaO_2 (mmHg)		
Hb v g/dl		
SvO_2 (%)		
PvO_2 (mmHg)		
Qs/Qt		

لحساب قيمة Qs/Qt

$CaO_2 = (PaO_2 \times 0.0031) + (Hb \times 1.36 \times SaO_2)$

$CaO_2 = (\ldots\ldots \times 1.36 \times \ldots\ldots) + (0.0031 \times \ldots\ldots)$ =

$CvO_2 = (PvO_2 \times 0.0031) + (Hb \times 1.36 \times SvO_2)$

$CvO_2 = (\ldots\ldots \times 1.36 \times \ldots\ldots) + (0.0031 \times \ldots\ldots)$ =

$CcO_2 = ([FiO_2 \times (P_B - P_{H2o}) - PaCO_2/RQ] \times 0.0031) + (Hb \times 1.36)$

$CcO_2 = ([1.36 \times \ldots\ldots) + (0.0031 \times [0.8/\ldots\ldots - 713 \times \ldots\ldots)$ =

$Qs/Qt = (CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$

$Qs/Qt = (\ldots\ldots - \ldots\ldots)/(\ldots\ldots - \ldots\ldots)$ =

الجزء النظري

الفصل الأول:

تضيق الأوعية الدموية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV)

1 مقدمة:

يُعرّف تضيق الأوعية الدموية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction - HPV) بأنه استجابة فسيولوجية فريدة وجوهرية، تتمثل في انقباض الشرايين الرئوية الصغيرة استجابةً لانخفاض مستوى الأكسجين في الحويصلات الهوائية (PAO_2) (Dunham-Snary et al., 2017). [5] تُعد هذه الآلية، التي وُصفت لأول مرة بواسطة فون أويلر وليليستراند عام 1946، حجر الزاوية في قدرة الرئة على التكيف مع الظروف المتغيرة، حيث تعمل على تحسين التوافق بين التهوية (Ventilation) والتروية (Perfusion) (Licker et al., 2021). [6]من خلال إعادة توجيه تدفق الدم بعيدًا عن مناطق الرئة سيئة التهوية نحو المناطق جيدة التهوية، يضمن HPV الحفاظ على الأكسجة الشريانية المثلى، وهو دور حيوي يبدأ من المرحلة الانتقالية عند الولادة ويستمر طوال الحياة [5](Dunham-Snary et al., 2017).

تكمن الأهمية السريرية العظمى لهذه الآلية في سياق جراحة الصدر، وتحديدًا أثناء تهوية الرئة الواحدة (One-Lung Ventilation - OLV)، حيث يتم تهوية رئة واحدة وإبقاء الأخرى منخمصة. في هذا السيناريو، يصبح HPV خط الدفاع الفيزيولوجي الرئيسي ضد نقص الأكسجة الحاد عن طريق تقليل تدفق الدم عبر الرئة غير المهواة[7] (Campos, 2023). ومع ذلك، فإن هذه الاستجابة حساسة ويمكن تثبيطها بالعديد من العوامل الدوائية والفيزيولوجية، مما يضع طبيب التخدير أمام تحدٍ دقيق يتطلب فهمًا عميقًا لآلياتها (Lumb & Slinger, 2015) [8].

2 فيزيولوجيا HPV

2.1 : الآلية الجوهرية ومغيراتها

لفهم كيفية استثمار وتحدي استجابة HPV سريريًا، لا بد أولاً من تفكيك آلياتها المعقدة على المستوى الخلوي والجزيئي، واستيعاب العوامل التي تؤثر على فعاليتها.

1.1.1 الآلية الخلوية والجزيئية (The Core Mechanism)

تحدث استجابة HPV بشكل أساسي داخل خلايا العضلات الملساء في الأوعية الدموية الرئوية (Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells - PASMCs). يمكن تقسيم هذه العملية المعقدة إلى ثلاث مراحل متكاملة: استشعار نقص الأكسجين، ترجمة الإشارة إلى تدفق للكالسيوم، وأخيرًا انقباض الخلية العضلية.

النظرية السائدة، والمعروفة بـ "نموذج الأكسدة والاختزال للميتوكوندريا"، تقترح أن الميتوكوندريا هي المستشعر الأولي للأكسجين في خلايا PASMCs (Sommer et al., 2016).[9]

2.1.1 في الظروف الطبيعية (NORMOXIA):

تعمل سلسلة نقل الإلكترون (ETC) بشكل فعال، وتنتج كميات منظمة من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، مثل بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2). تعمل هذه الجزيئات كإشارات مؤكسدة تساهم في الحفاظ على قنوات البوتاسيوم (K^+) في حالة مفتوحة، مما يضمن استقطاب غشاء الخلية في حالة الراحة (Dunham-Snary et al., 2017). [10]

2.1.2 أثناء نقص الأكسجين (HYPOXIA):

يؤدي نقص الأكسجين، المستقبل النهائي للإلكترونات في ETC، إلى تغير في حالة الأكسدة والاختزال داخل الخلية وتقليل إنتاج ROS. هذا التغير يزيل التأثير المؤكسد على قنوات البوتاسيوم الحساسة للأكسجين (مثل Kv1.5)، مما يؤدي إلى إغلاقها (Sommer et al., 2016).[9]

يُعد الكالسيوم (Ca^{2+}) الوسيط الرئيسي الذي يترجم إشارة نقص الأكسجين إلى استجابة ميكانيكية (انقباض). يتم التحكم في تركيز الكالسيوم داخل الخلية ($[Ca^{2+}]i$) بدقة عبر مسارين رئيسيين:

2.1.2.1 المرحلة المبكرة (تدفق الكالسيوم عبر الغشاء):

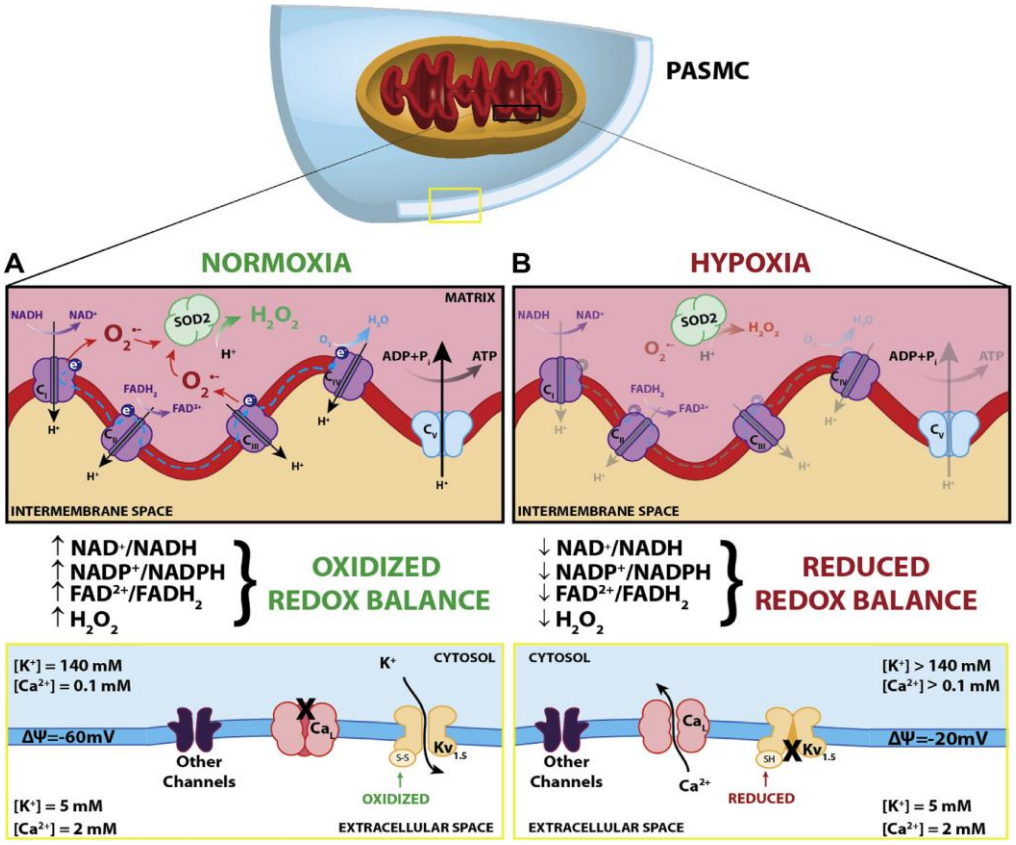
يؤدي إغلاق قنوات K^+ إلى منع خروج أيونات البوتاسيوم الموجبة من الخلية، مما يسبب إزالة استقطاب غشاء الخلية (Membrane Depolarization). هذا التغير في الجهد الكهربائي يفتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد (Voltage-Gated Calcium Channels - VGCCs)، مما يسمح بتدفق سريع لـ Ca^{2+} من خارج الخلية إلى داخلها. يمثل هذا التدفق المحرك الرئيسي للمرحلة الحادة والمبكرة من HPV (Boie et al., 2017).[6, 11]

2.1.2.2 المرحلة المتأخرة والمستدامة (إطلاق الكالسيوم من المخازن):

للحفاظ على الانقباض لفترات طويلة، تساهم آليات إضافية في زيادة $[Ca^{2+}]i$:

2.1.2.2.1 إطلاق الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية (SR):

يحفز نقص الأكسجين إطلاق Ca^{+2} من المخزن الرئيسي داخل الخلية (SR) عبر مسارات متعددة، بما في ذلك مستقبلات إينوسيتول ثلاثي الفوسفات (IP3R) ومستقبلات الريانودين (RyR) (Licker et al., 2021). [12]

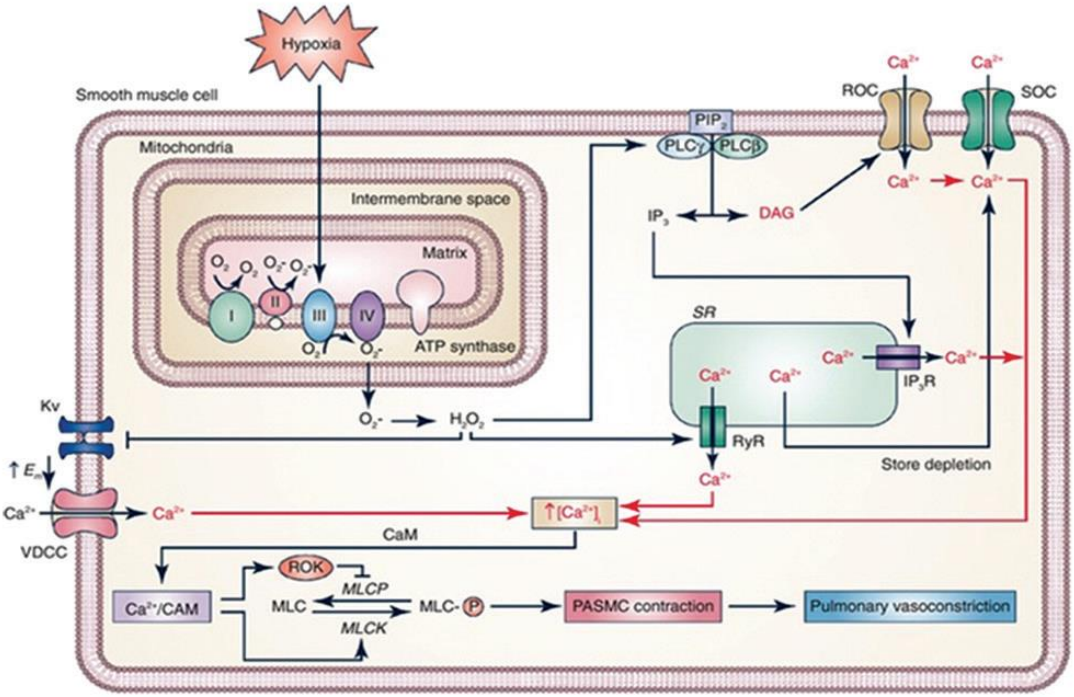


الشكل 1 : استشعار الأكسجين المؤكسد للميتوكوندريا وآلية انقباض الأوعية الدموية الرئوية الناتج عن نقص الأكسجين (مقتبس من *Licker et al., 2021; Sommer et al., 2016*). [12, 13]

2.1.2.2.2 تدفق الكالسيوم (Store-Operated Calcium Entry - SOCE):

عند نضوب مخازن الكالسيوم في الـ SR، يتم تنشيط قنوات خاصة على غشاء الخلية (SOCCs/CRAC) للسماح بدخول المزيد من الكالسيوم، مما يضمن استدامة ارتفاع $[Ca^{2+}]i$ (Villamor et al., 2019). [14]

يوضح الشكل 1 بشكل شامل كيف ينظم نقص الأكسجة استتباب الكالسيوم، حيث ينشط المسارات التي تزيد من تركيزه (الخطوط الخضراء) ويثبط المسارات التي تقلله (الخطوط الحمراء)، مما يؤدي إلى ارتفاع قوي ومستدام في $[Ca^{2+}]i$.



الشكل 1 : المسار الخلوي المتكامل لتضيق الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة HPV (مقتبس من Villamor et al., 2019) [14].

: يوضح هذا الرسم التخطيطي التأثير المزدوج لنقص الأكسجة: تنشيط مسارات دخول وإطلاق الكالسيوم (مثل VOCC, SOCC, وإطلاق من SR)، وتثبيط مسارات إزالة الكالسيوم (مثل مضخات SERCA و PMCA). هذا التأثير المتكامل يضمن ارتفاعًا قويًا في تركيز الكالسيوم داخل الخلية، وهو جوهر استجابة HPV. (مقتبس من Villamor et al., 2019). [14]

2.1.2.2.3 آلية الانقباض المعتمدة على الكالسيوم

يؤدي ارتفاع $[Ca^{2+}]i$ إلى ارتباطه ببروتين الكالمودولين (Calmodulin). يقوم مركب (Ca^{2+}-Calmodulin) بتنشيط إنزيم كيناز سلسلة الميوسين الخفيفة (MLCK)، والذي بدوره يقوم بفسفرة سلسلة الميوسين الخفيفة (MLC). هذه الفسفرة هي "المفتاح" الذي يسمح بتفاعل خيوط الأكتين والميوسين، وتوليد القوة، وحدوث الانقباض (Licker et al., 2021). [12]

2.1.2.2.4 زيادة حساسية الكالسيوم (Calcium Sensitization):

وهي آلية حاسمة لاستدامة الانقباض في المرحلة المتأخرة. يقوم مسار (Rho-kinase - ROCK)، الذي يتم تنشيطه أيضًا بفعل نقص الأكسجين، بتثبيط إنزيم فسفاتاز سلسلة الميوسين الخفيفة (MLCP). بما أن MLCP هو المسؤول عن إزالة الفسفرة والاسترخاء، فإن تثبيطه يبقي MLC في حالتها المفسفرة والنشطة لفترة أطول، مما يعزز الانقباض المستمر حتى لو انخفض $[Ca^{2+}]i$ قليلاً (Licker et al., 2021). [12]

2.1.3 تعديل استجابة HPV

استجابة HPV، رغم كونها جوهرية في الخلية العضلية، إلا أنها ليست معزولة، بل تتأثر بشدة بمحيطها الموضعي والجهازي:

2.1.3.1 التعديل الموضعي:

2.1.3.1.1 البطانة الوعائية (Endothelium):

تلعب دورًا مزدوجًا، حيث تنتج موسعات وعائية قوية (أكسيد النيتريك – NO، بروستاسيكلين) تثبط HPV، ومقبضات وعائية (إندوثيلين–1) تعززه. التوازن بين هذه المواد يحدد صافي الاستجابة (Dunham-Snary et al., 2017). [10]

2.1.3.1.2 خلايا الدم الحمراء (Erythrocytes):

عند نقص الأكسجة، تطلق مواد موسعة للأوعية (مثل ATP) تعمل على معاكسة HPV موضعيًا (Stomberski et al., 2019). [15]

2.1.3.2 التعديل الجهازي والعصبي:

2.1.3.2.1 الجهاز العصبي اللاإرادي:

يمكن أن يعدل قوة الاستجابة؛ فالتحفيز الودي قد يعزز الانقباض، بينما يميل التحفيز نظير الودي إلى تثبيط HPV (Vaillancourt et al., 2017). [16]

2.1.3.2.2 نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS):

أنجيوتنسين II، الناتج النهائي لهذا النظام، هو مقبض وعائي قوي يمكن أن يعزز استجابة HPV (Fountain et al., 2024). [17]

تتأثر شدة استجابة HPV سريريًا بالعديد من العوامل التي يجب على الطبيب أخذها في الاعتبار. يلخص الجدول 1 أهم هذه العوامل وتأثيرها.

الجدول 1

العوامل المعدلة لاستجابة تضيق الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV)

الفئة	العامل المحدد	التأثير على HPV	الآلية المحتملة	المرجع
العوامل الفيزيولوجية	الحماض (Acidosis)	**تعزيز**	زيادة حساسية Ca^{2+}، تثبيط قنوات K^+	Dunham-Snary et al., 2017 [10]
	القلاء (Alkalosis)	**تثبيط**	عكس آليات الحماض، تعزيز نشاط قنوات K^+	Lumb & Slinger, 2015 [8]
	نقص حجم الدم (Hypovolemia)	**تعزيز**	زيادة نشاط الجهاز العصبي الودي ونظام RAAS	Slinger & Campos, 2022 [18]
	فرط حجم الدم (Hypervolemia)	**تثبيط**	التمدد الميكانيكي للأوعية، إطلاق موسعات وعائية	Slinger & Campos, 2022 [18]
العوامل المرضية	الالتهاب الحاد (مثل ARDS)	**تثبيط**	زيادة إنتاج موسعات الأوعية الالتهابية (NO، بروستاسيكلين)	Dunham-Snary et al., 2017 [10]
العوامل الدوائية	مخدرات التخدير المتطايرة (Sevoflurane, Isoflurane)	**تثبيط** (يعتمد على الجرعة)	التأثير على قنوات K^+ و Ca^{2+}، تقليل إنتاج إندوثيلين-1	Lumb & Slinger, 2015 [8]
	التخدير الوريدي الكلي (TIVA بالبروبوفول)	**تأثير ضئيل / محايد**	لا يثبط المسارات الرئيسية لـ HPV بشكل كبير	Wang et al., 2022 [2]
	موسعات الأوعية المباشرة (مثل Nitroglycerin)	**تثبيط**	زيادة cGMP، مما يؤدي إلى استرخاء العضلات الملساء	Gropper et al., 2024 [19]

2.2 فيزيولوجيا جراحة الصدروتهوية الرئة الواحدة (OLV): تحدي الشنت

بعد أن استعرضنا الآليات الجزيئية الدقيقة التي تحكم استجابة HPV، ننتقل الآن لتطبيق هذا الفهم على السيناريو السريري الأكثر تحديًا وهو تهوية الرئة الواحدة، حيث يصبح هذا التوازن الفيزيولوجي الدقيق في صميم الممارسة التخديرية.

2.2.1 أساسيات تبادل الغازات: التوزيع المعقد للتهوية والتروية (V/Q)

تعتمد كفاءة تبادل الغازات في الرئة بشكل أساسي على التطابق (Matching) بين التهوية (Ventilation - V) والتروية (Perfusion - Q). فهم كيفية توزيع التروية الرئوية هو مفتاح استيعاب التحديات التي تفرضها تهوية الرئة الواحدة، وهو توزيع معقد يتأثر بعوامل متعددة.

تقليديًا، تم وصف توزيع تدفق الدم بشكل أساسي من خلال تأثير الجاذبية، كما في نموذج "مناطق ويست"، الذي يقسم الرئة عموديًا إلى أربع مناطق بناءً على العلاقة بين الضغط السنخي (PA)، والضغط الشرياني الرئوي (Ppa)، والضغط الوريدي الرئوي (Ppv)، والضغط الخلالي (Pis) (West, 2017; West & Luks, 2020) [20, 21]

2.2.1.1 المنطقة 1 (قمة الرئة): تتميز بعلاقة PA > Ppa > Ppv.

هنا، يتجاوز الضغط السنخي ضغط الأوعية، مما يؤدي إلى انضغاط الشعيرات الدموية وتوقف التدفق، مشكلاً ما يعرف بالحيز الميت السنخي. في الظروف الفسيولوجية الطبيعية، تكون هذه المنطقة محدودة جدًا أو غير موجودة.

2.2.1.2 المنطقة 2 (وسط الرئة): تتميز بعلاقة Ppa > PA > Ppv.

يسمح الضغط الشرياني بتدفق الدم، لكن الضغط السنخي الذي يتجاوز الضغط الوريدي يخلق "تأثير الشلال"، حيث يعتمد التدفق على الفرق بين Ppa و PA.

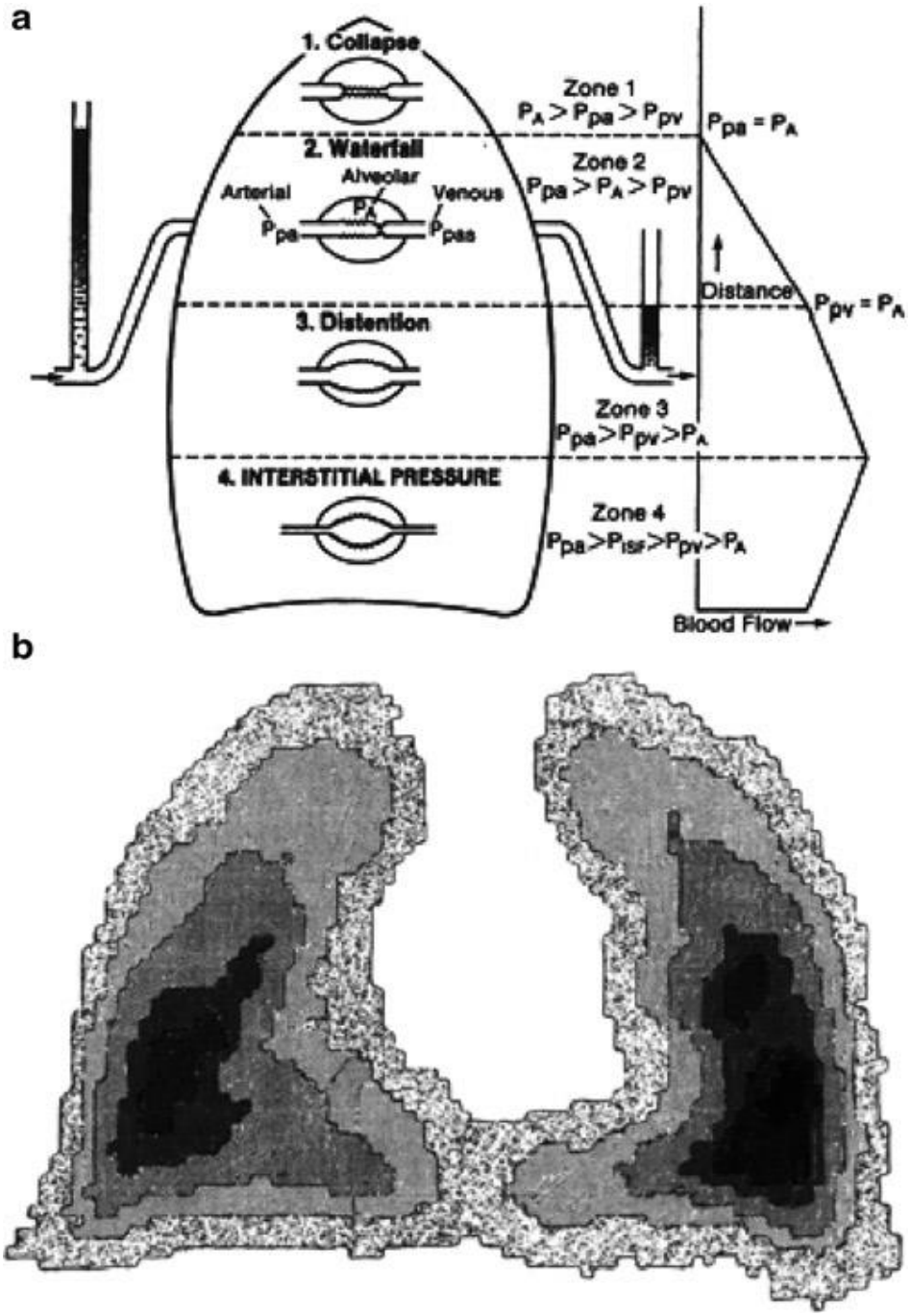
2.2.1.3المنطقة 3 (قاعدة الرئة): تتميز بعلاقة Ppa > Ppv > PA.

هنا، يتجاوز كل من الضغط الشرياني والوريدي الضغط السنخي، ويكون التدفق مستمرًا وغزيرًا، ويعتمد بشكل أساسي على الفرق بين Ppa و Ppv.

2.2.1.4المنطقة 4 (أدنى قاعدة الرئة) :Ppa > Pis > Ppv > PA

في هذه المنطقة، يُعتقد أن زيادة الضغط الخلالي (Pis) قد تتجاوز الضغط الوريدي (Ppv). هذا الانضغاط للأوعية خارج السنخية قد يؤدي إلى انخفاض طفيف في تدفق الدم مقارنة بالمنطقة 3.

أظهرت دراسات التصوير الحديثة أن النموذج العمودي وحده لا يكفي. فهناك أيضًا تدرج محوري قوي (concentric gradient)، حيث يكون تدفق الدم أعلى في المناطق المركزية من الرئة بالقرب من النقير ويقل تدريجيًا نحو المحيط، بشكل يشبه طبقات البصل (Hakim et al., 1987). [22] لذلك، فإن التوزيع الفعلي لتدفق الدم هو نتيجة تفاعل بين التدرج العمودي والتدرج المحوري.



الشكل 2

التوزيع المزدوج لتدفق الدم الرئوي: تأثير الجاذبية والتدرج المحوري

ملاحظة: يوضح الرسم (أ) نموذج مناطق ويست الكلاسيكي الذي يصف تأثير الجاذبية. يوضح الرسم (ب)، المأخوذ من دراسات التصوير الحيوي، أن التوزيع الفعلي لتدفق الدم ليس عموديًا فقط، بل يظهر أيضًا تدرجًا قويًا من المناطق المركزية (الأكثر تروية) إلى المناطق المحيطية (الأقل تروية)، بالإضافة إلى التدرج الجاذبي. (مقتبس من West & Luks, 2020، ومعدّل من Hakim et al., 1987). [21, 22]

يوضح الشكل 2 هذه الرؤية المتكاملة.

- **عند الأحجام الرئوية المنخفضة جدًا (الانخماص)**: تزداد المقاومة بسبب انكماش الأوعية خارج السنخية.
- **عند الأحجام الرئوية المرتفعة جدًا (التمدد المفرط)**: تزداد المقاومة بسبب انضغاط الشعيرات الدموية الدقيقة (الأوعية السنخية) بفعل الحويصلات الهوائية المتمددة.
- **عند السعة الوظيفية المتبقية (FRC)**: تكون المقاومة الوعائية الرئوية في أدنى مستوياتها، وهو ما يمثل الحالة المثلى لتدفق الدم (West & Luks, 2020). [21]

إن هذا التوزيع غير المتجانس بطبيعته، والذي يتأثر بالجاذبية والهندسة المحورية وحجم الرئة، يجعل الدورة الدموية الرئوية حساسة للغاية لأي تغييرات فيزيولوجية، ويهيئ المسرح للتحديات الكبيرة التي تفرضها تهوية الرئة الواحدة.

2.2.2 المشكلة المحورية في OLV: الشنت الرئوي وتفاقمه

أثناء تهوية الرئة الواحدة، يتم إحداث اضطراب هائل في علاقةV/Q ، مما يخلق التحدي الفيزيولوجي الأكبر المعروف بـ الشنت الرئوي .(Pulmonary Shunt) يُعرَّف الشنت بأنه مرور الدم الوريدي المختلط عبر الدورة الدموية الرئوية دون أن يتعرض لتبادل الغازات، مما يؤدي إلى خلط دم غير مؤكسج مع الدم الشرياني المؤكسج والتسبب في نقص الأكسجة (Hypoxemia) (West, 2017).[20]

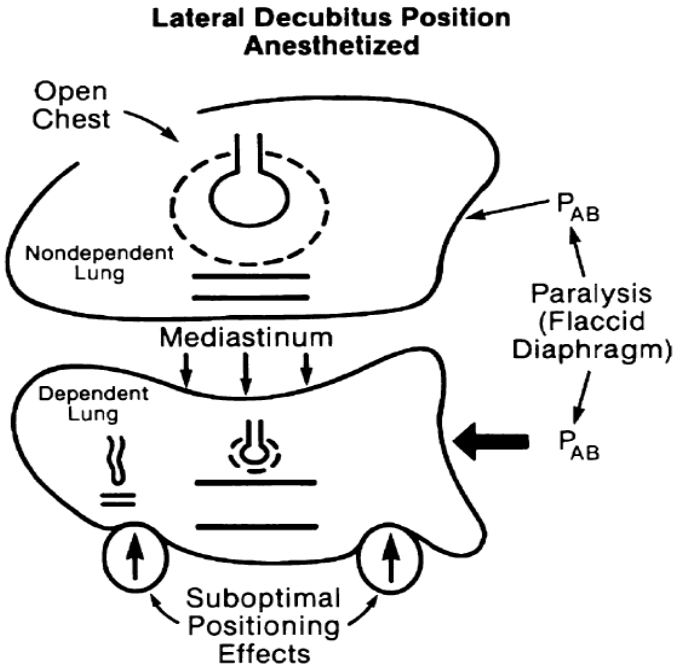
تتفاقم هذه المشكلة بشكل كبير في السيناريو السريري لجراحة الصدر بسبب العوامل الميكانيكية والتخديرية التالية:

2.2.2.1 تأثير الوضعية الجانبية والتخدير:

كما يوضح الشكل 3، يؤدي التخدير العام وشلل العضلات في المريض المستلقي على جانبه إلى توزيع غير متطابق للتهوية والتروية. تتوجه غالبية التهوية بالضغط الإيجابي إلى الرئة العلوية (غير المعتمدة) الأكثر مطاوعة، بينما توجه الجاذبية غالبية تدفق الدم إلى الرئة السفلية (المعتمدة) (Slinger & Campos, 2022). [18]

2.2.2.2 فتح الصدر

عند فتح الصدر، تفقد الرئة العلوية الدعم الميكانيكي لجدار الصدر وتنكمش، بينما قد تتعرض الرئة السفلية لمزيد من الانضغاط بفعل وزن المنصف، مما يزيد من تفاقم عدم تطابق V/Q.



- *الشكل 2: العوامل الميكانيكية المؤثرة على الرئتين في الوضع الجانبي أثناء الجراحة*

يوضح الشكل العوامل الميكانيكية التي تفاقم عدم تطابق V/Q في المريض المخدر والموضوع في الوضع الجانبي. تتعرض الرئة المعتمدة (السفلية) للانضغاط من وزن المنصف والضغط البطني (P_AB)، مما يقلل من تهويتها، بينما تتلقى الرئة غير المعتمدة (العلوية) تهوية أفضل نسبيًا ولكن تروية أقل. (مقتبس من [20])

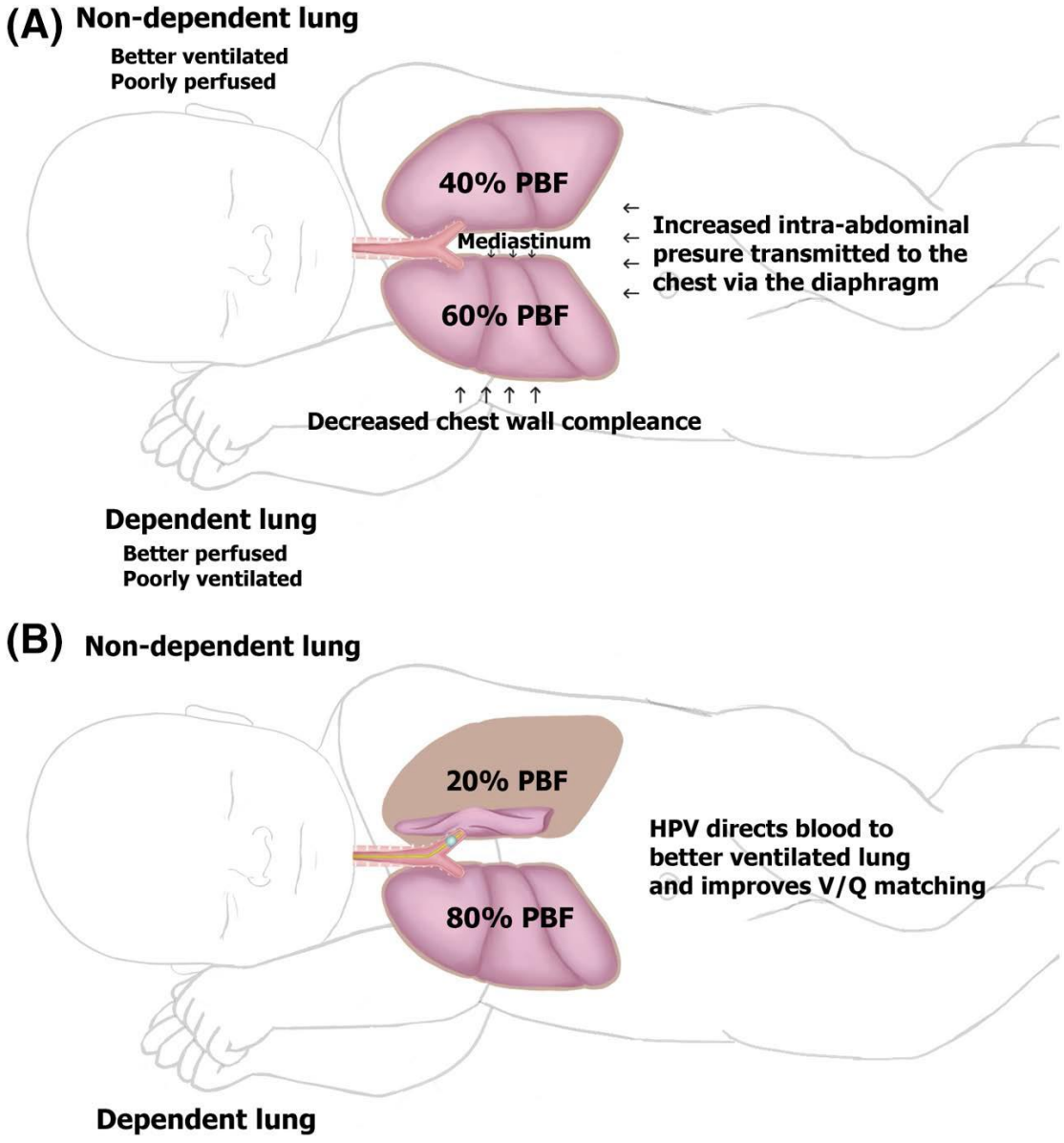
ينتج عن هذه العوامل مجتمعةً شنت رئوي كبير عبر الرئة غير المهواة، والذي قد يصل نظريًا إلى 40–50% من النتاج القلبي، وهي نسبة كفيلة بإحداث نقص أكسجة حاد ومهدد للحياة (Campos & Feider, 2018). [23]

1.2.3 الحل الفيزيولوجي: الدور التعويضي لـ HPV

الحل الفيزيولوجي: الدور التعويضي لـ HPV

هنا يبرز الدور البطولي لـ HPV كآلية حماية فطرية. نقص الأكسجين الحاد في الحويصلات الهوائية للرئة غير المهواة (الجراحية) يحفز استجابة HPV قوية في أوعيتها الدموية. هذا الانقباض يزيد من مقاومة الأوعية الدموية في هذه الرئة، مما يؤدي إلى إعادة توجيه تدفق الدم بفعالية بعيدًا عنها ونحو الرئة السفلية المهواة .هذه الآلية التعويضية هي المسؤولة عن تقليل حجم الشنت بشكل كبير.

يقدم الشكل 6 توضيحًا مرئيًا لهذا الدور الحيوي. في السيناريو (أ)، وبدون استجابة HPV فعالة، يؤدي تأثير الجاذبية إلى توجيه غالبية تدفق الدم الرئوي إلى الرئة المعتمدة التي تكون سيئة التهوية بسبب الانضغاط، مما يخلق عدم تطابق كبير في V/Q. في السيناريو (ب)، تقوم استجابة HPV الفعالة في الرئة غير المعتمدة (غير المهواة) بتقليص أوعيتها الدموية، مما يقلل تدفق الدم إليها ويعيد توجيه نسبة أكبر من الدم نحو الرئة المعتمدة المهواة، وبالتالي تحسين تطابق V/Q والأكسجة بشكل كبير.

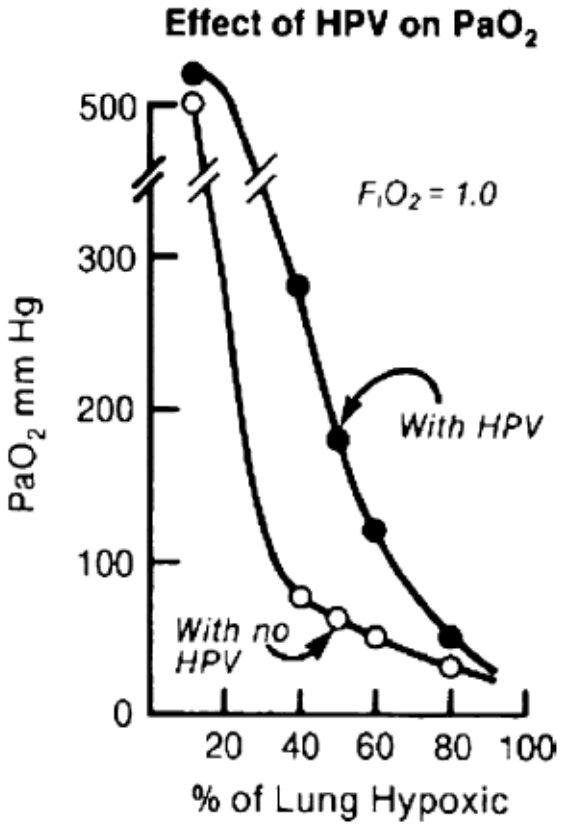


الشكل 3 : الدور التعويضي لـ HPV في إعادة توجيه تدفق الدم أثناء OLV

ملاحظة: يقارن الشكل بين سيناريوهين: (أ) بدون HPV، حيث يكون عدم تطابق V/Q كبيرًا. (ب) مع HPV فعال، حيث يتم تقليل تدفق الدم إلى الرئة غير المهواة وإعادة توجيهه إلى الرئة المهواة، مما يحسن الأكسجة.

يوضح الشكل الأهمية الحاسمة لهذه الاستجابة من منظور كمي. في غياب HPV ، ينخفض مستوى الأكسجين الشرياني (PaO_2) بشكل حاد مع زيادة حجم الرئة المصابة بنقص الأكسجة. أما في وجود

HPV، فيتم الحفاظ على الأكسجة عند مستوى أعلى بكثير، مما يجعل تهوية الرئة الواحدة ممكنة سريريًا.



الشكل 4 :نموذج لتأثير انقباض الأوعية الدموية الرئوية بسبب نقص الأكسجين (HPV) على PaO2 كدلالة لنسبة الرئة التي تعاني من نقص الأكسجين [20]

يوضح المنحنى أنه في غياب HPV (الخط المتقطع)، ينخفض PaO_2 بشكل حاد مع زيادة نسبة الرئة غير المهواة. في وجود HPV (الخط المتصل)، يتم الحفاظ على PaO_2 عند مستوى أعلى بكثير، وتصل فعالية HPV ذروتها عندما تتأثر 30–70% من الرئة) .مقتبس من Campos, 2023.() [7]

---

3 التدبير الشامل للتخدير أثناء تهوية الرئة الواحدة (OLV)

إن التدبير الناجح للتخدير أثناء تهوية الرئة الواحدة لا يعتمد على إجراء واحد، بل هو عملية متكاملة تبدأ قبل دخول المريض إلى غرفة العمليات وتنتهي بعد الخروج منها. يهدف هذا التدبير إلى الموازنة الدقيقة بين توفير الظروف الجراحية المثلى والحفاظ على سلامة المريض من خلال دعم الوظائف الفيزيولوجية، وعلى رأسها تبادل الغازات وحماية الرئة. يستعرض هذا القسم الركائز الأساسية لهذا التدبير، بدءًا من التقييم الاستراتيجي، مرورًا بالقرارات الديناميكية أثناء الجراحة، وانتهاءً بالتعامل مع الفئات الخاصة من المرضى.

3.1 مرحلة ما قبل الجراحة: تقييم المخاطر والتخطيط الاستراتيجي

التقييم الشامل قبل الجراحة هو حجر الزاوية لتوقع التحديات وتحديد المرضى المعرضين لمخاطر عالية وتصميم خطة تخدير مخصصة. يشمل هذا التقييم:

3.1.1 التاريخ المرضي والفحص السريري:

تقييم دقيق لأمراض الجهاز التنفسي الموجودة مسبقًا (مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن – COPD)، وأمراض القلب والأوعية الدموية (قصور القلب، ارتفاع ضغط الدم الرئوي)، ومراجعة الأدوية التي قد تؤثر على استجابة HPV (Cohen, 2021; Slinger & Campos, 2022). [18, 24]

3.1.2 الفحوصات الوظيفية والمخبرية

: تشمل اختبارات وظائف الرئة (PFTs) مثل FEV1 و DLCO لتقييم الاحتياطي الرئوي، وغازات الدم الشرياني (ABGs) لتقييم خط الأساس، بالإضافة إلى الفحوصات الروتينية (Shoni & Rodriguez, 2020). [25]

3.1.3 التصوير:

- أشعة الصدر المقطعية (CT scan) ضرورية لتقييم مدى انتشار المرض وتحديد تشريح القصبات الهوائية، مما يساعد في التخطيط لوضع أدوات عزل الرئة (Cohen, 2021). [24]

3.2 مرحلة التدبير أثناء الجراحة: قرارات ديناميكية

تتطلب هذه المرحلة اتخاذ قرارات حاسمة ومستمرة بشأن تقنية التخدير، واستراتيجيات التهوية، وتدبير السوائل، وكلها تؤثر بشكل مباشر على فيزيولوجيا OLV.

3.2.1 اختيار بروتوكول التخدير: الموازنة بين الديناميكا الدموية و HPV

يعد اختيار أدوية التخدير قرارًا استراتيجيًا وليس مجرد تفضيل، نظرًا للتأثير المباشر لهذه الأدوية على استجابة HPV، وبالتالي على درجة الشنت والأكسجة الشريانية.

3.2.1.1مخدرات التخدير المتطايرة (Volatile Anesthetics):

- جميع المخدرات المتطايرة (مثل Sevoflurane, Desflurane, Isoflurane) تسبب تثبيطًا لاستجابة HPV **يعتمد على الجرعة** (Lumb & Slinger, 2015). يُعتقد أن آلية هذا التثبيط متعددة العوامل [8]، وتشمل التأثير على قنوات الكالسيوم والبوتاسيوم في خلايا العضلات الملساء، وزيادة إنتاج موسعات الأوعية مثل أكسيد النيتريك (Dunham-Snary et al., 2017; Slinger & Campos, 2022). [5, 18] على الرغم من هذا العيب، فإنها توفر ميزة التوسيع القصبي. لذلك، عند استخدامها، يجب أن يكون الهدف هو استخدام **أقل تركيز فعال ممكن (MAC < 1)**، مع الاستعانة بالمسكنات الأفيونية لضمان عمق تخدير كافٍ (Cohen, 2021). [24, 26, 27]

3.2.1.2مخدرات التخدير الوريدية (Intravenous Anesthetics):

- أظهرت العديد من الدراسات أن **البروبوفول**، وهو حجر الزاوية في التخدير الوريدي الكلي (TIVA)، له **تأثير ضئيل أو معدوم** على استجابة HPV (Parab et al., 2021). هذا الحفاظ على الآلية التعويضية الطبيعية غالبًا ما يُترجم إلى أكسجة شريانية أفضل وتقليل في نسبة الشنت (Qs/Qt) مقارنة بالتخدير المتطاير، خاصة عند التراكيز

العالية (Wang et al., 2022; Xia et al., 2015). [2, 4]أما الكيتامين، فقد أظهرت بعض الدراسات أنه قد يعزز HPV، ولكنه قد يسبب تأثيرات غير مرغوب فيها على الدورة الدموية (Boie et al., 2017). [11, 26, 27]

3.2.2 بناءً على هذه الخصائص، يمكن اتباع أحد البروتوكولات التالية:

3.2.2.1بروتوكول التخدير الوريدي الكلي (TIVA-based Protocol):

- يُعتبر الخيار المفضل لدى العديد من المراكز للحفاظ على HPV. يتضمن عادةً تحريضًا وصيانة باستخدام تسريب مستمر للبروبوفول، مع تسريب مصاحب لمسكن أفيوني قصير المفعول (مثل الريميفنتانيل) لتقليل جرعة البروبوفول وتوفير استقرار هيموديناميكي. (Parab et al., 2021)[26–28]

3.2.2.2بروتوكول التخدير المتطاير منخفض التركيز (Low-MAC Volatile Protocol):

- يتضمن استخدام أحد المخدرات المتطايرة الحديثة (Sevoflurane أو Desflurane) بتركيز منخفض (عادةً 0.5–0.8 MAC)، مع الاعتماد بشكل كبير على المسكنات الأفيونية لتحقيق العمق الجراحي المطلوب. يهدف هذا البروتوكول إلى الموازنة بين فوائد التخدير المتطاير وتقليل تثبيطه لـ HPV (Slinger & Campos, 2022). [18, 26, 27]

3.2.3 استراتيجيات التهوية الآلية: من التهوية بالرئتين إلى تهوية الرئة الواحدة

يجب تعديل استراتيجية التهوية بشكل جذري عند الانتقال من تهوية الرئتين إلى تهوية رئة واحدة.

- **المرحلة الأولى: التهوية بالرئتين (بعد التنبيب وقبل عزل الرئة – TLV):**

الهدف في هذه المرحلة هو تحقيق استقرار أولي وتحسين الأكسجة المسبق (Pre-oxygenation). تُستخدم معايير تهوية وقائية قياسية:

- **تركيز الأكسجين (FiO₂):** 80-100% لتحقيق أقصى تشبع ممكن.
- **حجم جارٍ (Tidal Volume):** 6-8 مل/كجم من الوزن المثالي (PBW).للأطفال
- **PEEP:** يتم البدء بـ 5 سم ماء.

- **المرحلة الثانية: تهوية الرئة الواحدة (بعد العزل – OLV):**

هنا يتم تطبيق **حزمة التهوية الوقائية للرئة (LPV Bundle)** بشكل صارم لحماية الرئة المعتمدة (المهواة)، التي أصبحت الآن تتلقى كامل التهوية الدقيقة. تتطلب هذه المرحلة مراقبة دقيقة وتعديلًا مستمرًا للمعايير التالية (Young et al., 2019; Borges et al., 2019; Senturk et al., 2017): [29–32] (Dillon, 2021; Shoni & Rodriguez, 2020a; Young et al., 2019b)

1. **حجم جارٍ (Tidal Volume):** يجب خفضه فورًا إلى **4-6 مل/كجم** من الوزن المثالي لتجنب التمدد المفرط والرضخ الحجمي (Volutrauma) **للرئة الوحيدة العاملة.**

2. **PEEP:** البدء بـ 5 سم ماء، ولكن يجب معايرته بحذر. فالـ PEEP المنخفض قد يؤدي إلى انخماص الرئة المعتمدة، بينما الـ PEEP المرتفع قد يزيد من المقاومة الوعائية في الرئة المعتمدة ويحول الدم "بشكل خاطئ" نحو الرئة غير المهواة (غير المعتمدة)، مما يفاقم الشنت (Slinger & Campos, 2022).[18]

3. **ضغط الهضبة (Plateau Pressure - Pplat):** هو أهم مؤشر للسلامة. يجب الحفاظ عليه **أقل من 28–30 سم ماء** في جميع الأوقات لتقليل خطر الرضخ الضغطي (Barotrauma) [32-35].

4. **معدل التنفس (RR):** يتم زيادته (عادةً 14–18 نفسًا في الدقيقة) للتعويض عن انخفاض الحجم الجاري والحفاظ على تهوية دقيقة كافية، بهدف الحفاظ على $PaCO_2$ طبيعي أو ضمن حدود فرط ثاني أكسيد الكربون المسموح به (Permissive Hypercapnia) (مع الحفاظ على pH > 7.25). [36]

5. **تركيز الأكسجين (FiO_2):** يتم البدء بتركيز عالٍ (80–100%) ثم معايرته نزولاً إلى **أقل مستوى ممكن** يحافظ على تشبع الأكسجين المستهدف ($SpO_2 > 92\%$) لتجنب سمية الأكسجين وانخماص الامتصاص (Campos, 2023). [2, 7]

يلخص **الجدول 3** الفروق الرئيسية في معايير التهوية بين المرحلتين.

- **استراتيجيات تحسين الأكسجة (في حالة نقص الأكسجة): (**
  - *زيادة FiO2* (إلى 100% إذا لزم الأمر).
  - *التأكد من وضع الأنبوب/السدادة وإزالة الانسدادات.*
  - *تطبيق PEEP الأمثل* على الرئة المهواة.
  - *تطبيق CPAP (2-5 سم H2O)* على الرئة غير المهواة.[37]
  - *مناورات فتح الرئة (Recruitment Maneuvers - RMs):* تطبيق ضغط مستمر مرتفع (e.g., 30-40 cmH2O for 30-40s) أو زيادة PEEP تدريجيًا لفتح الحويصلات المنخمصة في الرئة المهواة. يجب استخدامها بحذر ومراقبة الديناميكا الدموية (Evans et al., 2021; He et al., 2021; Kallet et al., 2021; Vivona et al., 2023; Zannin et al., 2024) [32, 38-41]
  - *تحسين CO2.*
  - *إعادة التهوية للرئتين مؤقتًا.*

تتطلب هذه المرحلة اتخاذ قرارات حاسمة بشأن تقنية التخدير، واستراتيجيات التهوية، وتدبير السوائل، وكلها تؤثر بشكل مباشر على فيزيولوجيا OLV. يلخص **الجدول 2** الركائز الأساسية لهذا التدبير.

الجدول 3

مقارنة معايير التهوية الآلية قبل وبعد عزل الرئة

المعيار (PARAMETER)	قبل العزل (TWO-LUNG (VENTILATION - TLV	بعد العزل (ONE-LUNG (VENTILATION - OLV	الهدف من التغيير
الحجم الجاري (TV)	6-8 مل/كجم PBW	**4-6 مل/كجم PBW**	الوقاية من الرضخ الحجمي (Volutrauma)
PEEP	5 سم ماء	**5-8 سم ماء (يُعاير)**	منع الانخماص مع تجنب زيادة PVR
ضغط الهضبة (PPLAT)	< 30 سم ماء	**< 28 سم ماء (مراقبة صارمة)**	الوقاية من الرضخ الضغطي (Barotrauma)
معدل التنفس (RR)	10-14 نفس/دقيقة	**14-18 نفس/دقيقة (يُضبط)**	الحفاظ على التهوية الدقيقة (Minute Ventilation)
تركيز الأكسجين (FIO_2)	80-100%	**أقل مستوى ممكن لـ SpO_2 > 92%**	تجنب سمية الأكسجين وانخماص الامتصاص

(المراجع: Young et al., 2019; Slinger & Campos, 2022; Campos, 2023)

- [2, 7, 18, 29, 32-36]

الجدول 2

الركائز الأساسية للتدبير السريري والتخديري أثناء تهوية الرئة الواحدة (OLV)

المجال	الهدف الأساسي	الاستراتيجيات الموصى بها	المرجع
1. اختيار تقنية التخدير	تقليل التثبيط الدوائي لـ HPV وتحسين تطابق V/Q.	• تفضيل التخدير الوريدي الكلي (TIVA) باستخدام البروبوفول لحفاظه النسبي على استجابة HPV.• عند استخدام المخدرات المتطايرة، يجب استعمال أقل تركيز فعال ممكن (Minimum Alveolar Concentration - MAC).	Wang et al., 2022; Lumb & Slinger, 2015 [2, 8]
2. التهوية الميكانيكية(للرئة المعتمدة)	الوقاية من إصابة الرئة المرتبطة بالتهوية (VILI) والحفاظ على تبادل غازي كافٍ.	تطبيق حزمة التهوية الوقائية للرئة (LPV Bundle):• حجم جارٍ منخفض 4-6 مل/كجم من (Low TV): الوزن المثالي.• ضغط إيجابي في نهاية الزفير (PEEP): بدء بـ 5-8 سم ماء، مع معايرته لتحسين الأكسجة دون التأثير على الدورة الدموية.• ضغط الهضبة (Pplat): الحفاظ عليه أقل من 28-30 سم ماء.• السماح بفرط ثنائي أكسيد الكربون البسيط (Permissive Hypercapnia) إذا لزم الأمر (مع الحفاظ على pH > 7.25).	Young et al., 2019; Borges et al., 2019 [29, 30]
3. تدبير السوائل والدورة الدموية	الحفاظ على الاستقرار الهيموديناميكي والتروية النسيجية المثلى مع تجنب فرط حجم الدم.	• تطبيق العلاج بالسوائل الموجه بالأهداف (GDFT).• الحفاظ على حجم دم طبيعي (Euvolemia) لتجنب تثبيط HPV (بسبب فرط السوائل) أو تفاقم نقص الأكسجة (بسبب نقص التروية وانخفاض SvO_2).	Batchelor et al., 2018 [42]
4. تدبير نقص الأكسجة الحاد(بروتوكول علاجي متدرج)	استعادة الأكسجة الشريانية الكافية (SpO_2 > 90%) بسرعة وفعالية.	اتبع نهجًا متدرجًا:1. الخطوات الأولية: زيادة FiO_2 إلى 100%، والتأكد من وضعية أنبوب عزل الرئة بالمنظار القصبي.2. الخطوات المتقدمة: معايرة PEEP في الرئة المهواة، وتطبيق ضغط إيجابي مستمر (CPAP) بمقدار 2-5 سم ماء على الرئة غير المهواة.3. مناورات الإنقاذ: إجراء مناورات فتح الرئة (Recruitment Maneuvers) للرئة المهواة، وفي حال فشل كل ما سبق، العودة المؤقتة لتهوية الرئتين.	Campos, 2023; Slinger & Campos, 2022 [7, 18]

3.3 اعتبارات خاصة: تدبير OLV في طب الأطفال

يمثل تدبير OLV في الأطفال تحديًا فريدًا بسبب اختلافاتهم التشريحية والفيزيولوجية، مثل: مجرى الهواء الضيق، الاحتياطي التنفسي المنخفض، استهلاك الأكسجين العالي، واستجابة HPV الأقل نضجًا (T. W. Templeton et al., 2021). يعتمد اختيار تقنية عزل الرئة بشكل حاسم على عمر وحجم الطفل، كما هو موضح في **الجدول 3**.

الجدول 3

مقارنة تقنيات عزل الرئة في طب الأطفال

التقنية	الوصف	الفئة العمرية المناسبة	المزايا	العيوب	المرجع
الأنبوب مزدوج التجويف (DLT)	أنبوب بتجويفين منفصلين وكفتين.	الأطفال الأكبر سنًا (> 6-10 سنوات).	يوفر أفضل عزل، يسمح بالشفط و CPAP.	غير متوفر بأحجام صغيرة، خطر أعلى لإصابة مجرى الهواء.	Marraro, 2020 [43]
سدادة الشعب الهوائية (BB)	قسطرة ببالون تُدخل عبر أنبوب عادي.	الرضع والأطفال الصغار.	متوفر بأحجام صغيرة، أقل رضًا لمجرى الهواء، يمكن ترك الأنبوب العادي بعد الجراحة.	قد ينزلق من مكانه، العزل قد يكون أقل كمالًا، الشفط صعب.	Mohtar et al., 2018 [44]
التنبيب القصبي الانتقائي	إدخال أنبوب عادي في إحدى القصبتين.	حديثي الولادة والرضع الصغار جدًا.	لا يتطلب معدات خاصة.	يوفر أضعف عزل، خطر كبير لانسداد الفص العلوي.	Steinack et al., 2023 [45]

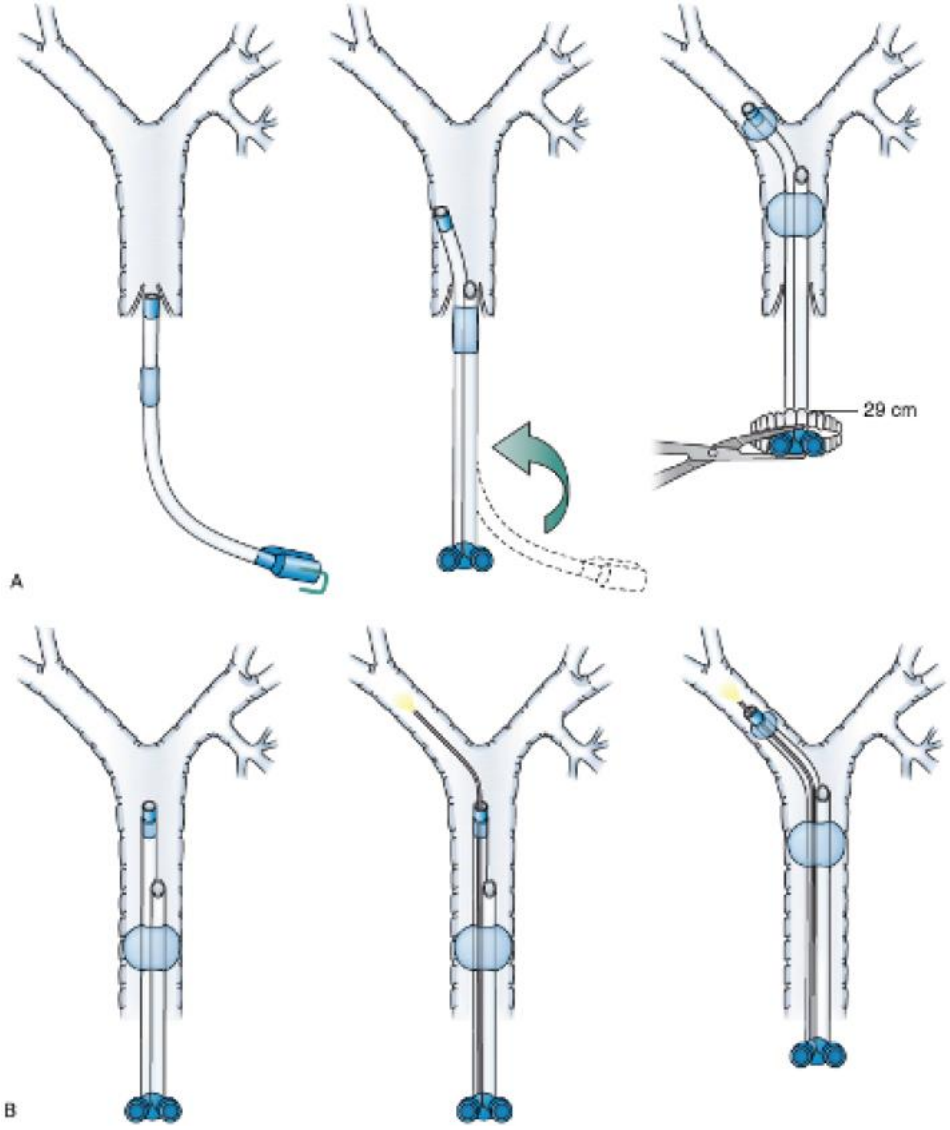
يتطلب تدبير الأطفال استخدام منظار القصبات المرن لتأكيد وضعية أي أداة عزل، وتطبيق استراتيجيات LPV صارمة، والاستعداد للتعامل السريع مع نقص الأكسجة نظرًا لقلة احتياطيهم التنفسي .

الشكل 5: موضع أنبوب التجويف الفردي بقطر داخلي 3 مم عبر الحبال الصوتية.

الشكل 6: موضع MPEBT من خلال الحبال الصوتية اللمعتان ، 3 مم و 2.5 مم ، هما أحدهما فوق الآخر

3.3.1.1.1 تقنيات وضع الأنبوب مزدوج التجويف (DLT)

يتطلب وضع أنبوب DLT مهارة ودقة، ويمكن تحقيقه باستخدام طريقتين رئيسيتين كما هو موضح في الشكل 14: الطريقة العمياء (Blind Technique) والطريقة الموجهة بمنظار القصبات (Bronchoscopy-guided Technique). **[47 ,46]**



الشكل 7: الطريقة العمياء في وضع الأنبوب المزدوج

4 الشنت الرئوي (Qs/Qt)

4.1 التعريف والأهمية

الشنت الرئوي (Qs/Qt) هو مقياس كمي لنسبة الدم الذي يعبر من الجانب الأيمن من القلب إلى الجانب الأيسر دون أن يتأكسج. يُعد حساب الشنت أداة تشخيصية أساسية لتقييم كفاءة التبادل الغازي في الرئتين، ويعتبر أحد الأسباب الخمسة الرئيسية لنقص الأكسجة (Sarkar et al., 2017). في سياق OLV، حيث يتم إحداث شنت كبير بشكل متعمد، يساعد قياس Qs/Qt في فهم حجم المشكلة وتقييم فعالية التدخلات العلاجية (Campos & Feider, 2018). [23]

4.2 مبدأ ومعادلات الحساب

يعتمد حساب الشنت على معادلة بيرغرين(Berggren's shunt equation) ، التي تقارن محتوى الأكسجين في ثلاث عينات دم: دموية شعرية رئوية مثالية(CcO_2) ، ودم شرياني(CaO_2) ، ودم وريدي مختلط (CvO_2) (West, 2017). [20] [48]

ملاحظة الشرح التفصيلي للمعادلات ومثال تطبيقي في الملحق

1. **حساب محتوى الأكسجين:(C_xO_2)**

يتم حسابه باستخدام الصيغة العامة:

$$C_xO_2\,(ml/dL) = (P_xO_2 \times 0.0031) + (Hb \times 1.36 \times S_xO_2)$$

حيث x يمثل العينة شرياني'a' ، وريدي'v' ، أو شعيري'c'.22

2. **حساب محتوى الأكسجين الشعيري الرئوي:(CcO_2)**

هذه قيمة نظرية تفترض تشبعًا مثاليًا. يتم حساب الضغط الجزئي للأكسجين في الحويصلات (PAO_2)أولاً باستخدام معادلة غاز الحويصلات الهوائية:

$$PAO_2 = (FiO_2 \times [PB - PH_2O]) - (PaCO_2 / RQ)$$

ثم يتم حساب CcO_2 بافتراض أن تشبع الأكسجين في الشعيرات الرئوية هو 100%.

3. **حساب محتوى الأكسجين الشرياني (CaO_2) والوريدي المختلط:(CvO_2)**

يتم حسابهما باستخدام الصيغة العامة وقيم الضغط والتشبع المقاسة فعليًا من عينات الدم الشرياني والوريدي المختلط.

4. **معادلة الشنت النهائية:**

$$Qs/Qt = (CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2)$$

النتيجة هي كسر عشري يتم ضربه في 100 للحصول على نسبة مئوية. تتراوح القيمة الطبيعية بين 2–5%، بينما يمكن أن ترتفع بشكل كبير أثناء OLV لتصل إلى 20–30% أو أكثر (Slinger & Campos, 2022). **[18, 48, 49]**

ديكسميديتوميدين (Dexmedetomidine):

5 مقدمة

يُعد دواء ديكسميديتوميدين (Dexmedetomidine) ناهضاً انتقائياً قوياً لمستقبلات ألفا-2 الأدرينالية (α2-adrenergic agonist)، وقد أحدث نقلة نوعية في ممارسات التخدير والعناية المركزة الحديثة. يتميز الدواء بقدرته الفريدة على توفير تهدئة (Sedation) وتسكين للألم (Analgesia) مع تخفيف للقلق (Anxiolysis)، وأهم ما يميزه هو تأثيره الضئيل على الجهاز التنفسي مقارنة بالبدائل التقليدية كالأفيونيات (Opioids) والبنزوديازيبينات (Benzodiazepines). تكمن أهمية الدواء في قدرته على إحداث ما يُعرف بـ "التهدئة التعاونية" (cooperative sedation)، حيث يظل المريض هادئاً ومسترخياً ولكن يمكن إيقاظه بسهولة للاستجابة للأوامر، مما يجعله خياراً مثالياً في العديد من السيناريوهات السريرية المعقدة، مثل جراحات الأعصاب التي تتطلب تقييماً عصبياً أثناء العملية، وجراحات القلب، وفي طب الأطفال (Bohringer & Liu, 2018; Liaquat et al., 2021). [50, 51]

يستعرض هذا الفصل بشكل منهجي وشامل آلية عمل الدواء على المستوى الجزيئي والنظامي، وخصائصه الحركية، وتطبيقاته السريرية المتقدمة، مع التركيز على دوره المحوري في التخدير متعدد الوسائط (Multimodal Anesthesia) وحماية الأعضاء.

6 . آلية العمل الدوائية (*Pharmacodynamics*)

- لفهم التأثيرات السريرية المتنوعة لديكسميديتوميدين، من الضروري تحليل تفاعله مع الأنواع الفرعية المختلفة لمستقبلات ألفا-2 الأدرينالية، وهي (α2A, α2B, α2C)، بالإضافة إلى فهم آلية عمله الجزيئية الأساسية. [52–55]. [56]

6.1 الآلية الجزيئية الأساسية: تفعيل بروتين G المثبط

يعمل ديكسميديتوميدين كمفتاح جزيئي ينشط سلسلة من الأحداث داخل الخلية عند ارتباطه بمستقبلات ألفا-2، التي هي جزء من عائلة المستقبلات المقترنة ببروتين G المثبط (Gi-protein coupled receptors).

1. **تثبيط إنزيم أدينيلات سيكلاز**: يؤدي تنشيط بروتين Gi إلى تثبيط إنزيم "أدينيلات سيكلاز" (Adenylyl Cyclase).

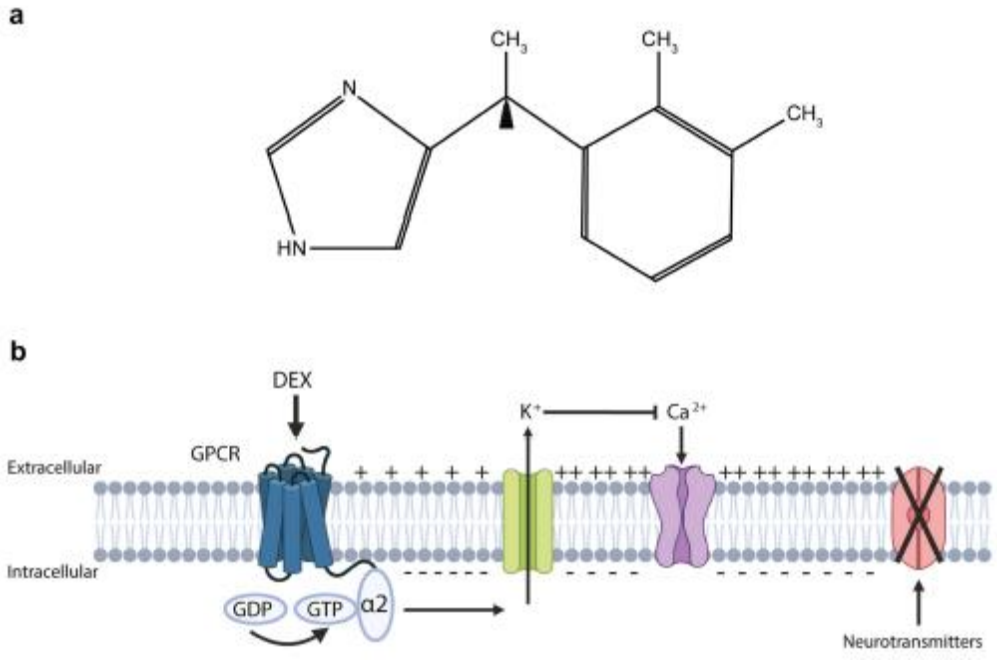
2. **تنشيط بروتين جي**: يؤدي هذا الارتباط إلى تنشيط المستقبل، مما يتسبب في استبدال جزيء ثنائي فوسفات الغوانوزين (GDP) بجزيء ثلاثي فوسفات الغوانوزين (GTP) في بروتين جي داخل الخلية.

3. **انخفاض تركيز cAMP**: هذا التثبيط يقلل من إنتاج المرسال الثانوي "أحادي فوسفات الأدينوسين الحلقي" (cAMP).

4. **تعديل القنوات الأيونية**: يؤدي انخفاض cAMP وتفعيل بروتين Gi إلى:

   - **فتح قنوات البوتاسيوم (K^+ channels)**: مما يسبب تدفق أيونات البوتاسيوم إلى خارج الخلية.
   - **تثبيط قنوات الكالسيوم (Ca^{2+} channels)**: مما يمنع دخول أيونات الكالسيوم إلى الخلية.

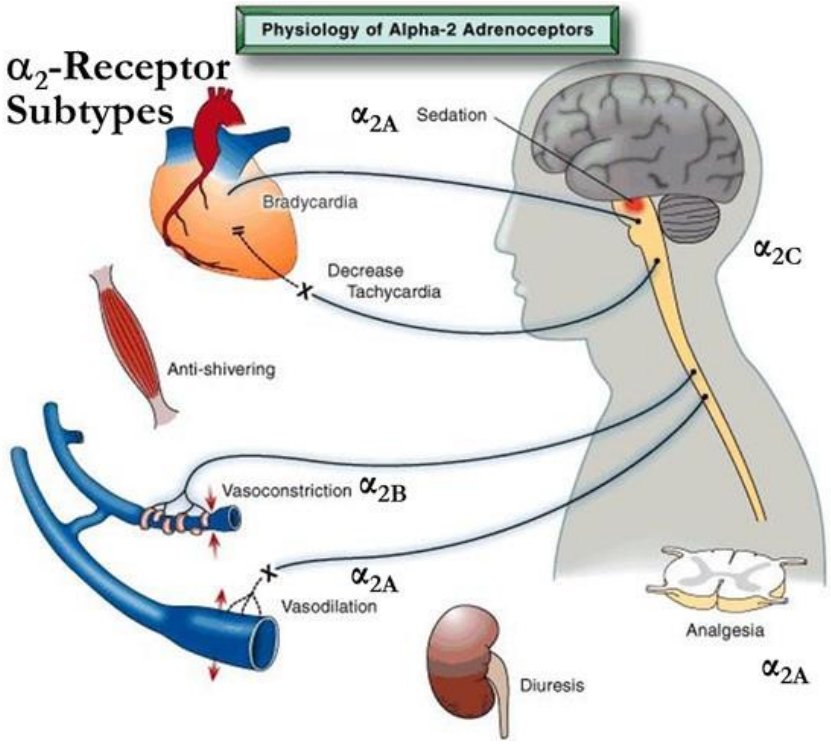
1. **فرط الاستقطاب وتثبيط الإفراز العصبي**: تؤدي هذه التغيرات الأيونية إلى حالة من فرط استقطاب الغشاء الخلوي (Hyperpolarization)، مما يجعل الخلية العصبية أقل قابلية للاستثارة، وبالتالي يثبط إفراز النواقل العصبية مثل النورإبينفرين (Neurotransmitters) من النهاية العصبية. والمادة P(Liaquat et al., 2021) [50].



شكل 1: التركيب الكيميائي وآلية العمل الأساسية لديكسميديتوميدين

6.2 التمايز الوظيفي للأنواع الفرعية لمستقبلات ألفا-2

إن مفتاح فهم التأثيرات المتنوعة للدواء هو معرفة أن الأنواع الفرعية (α2A, α2B, α2C) موزعة بشكل مختلف في الجسم وتؤدي وظائف متمايزة، كما هو موضح في **الجدول 1**.



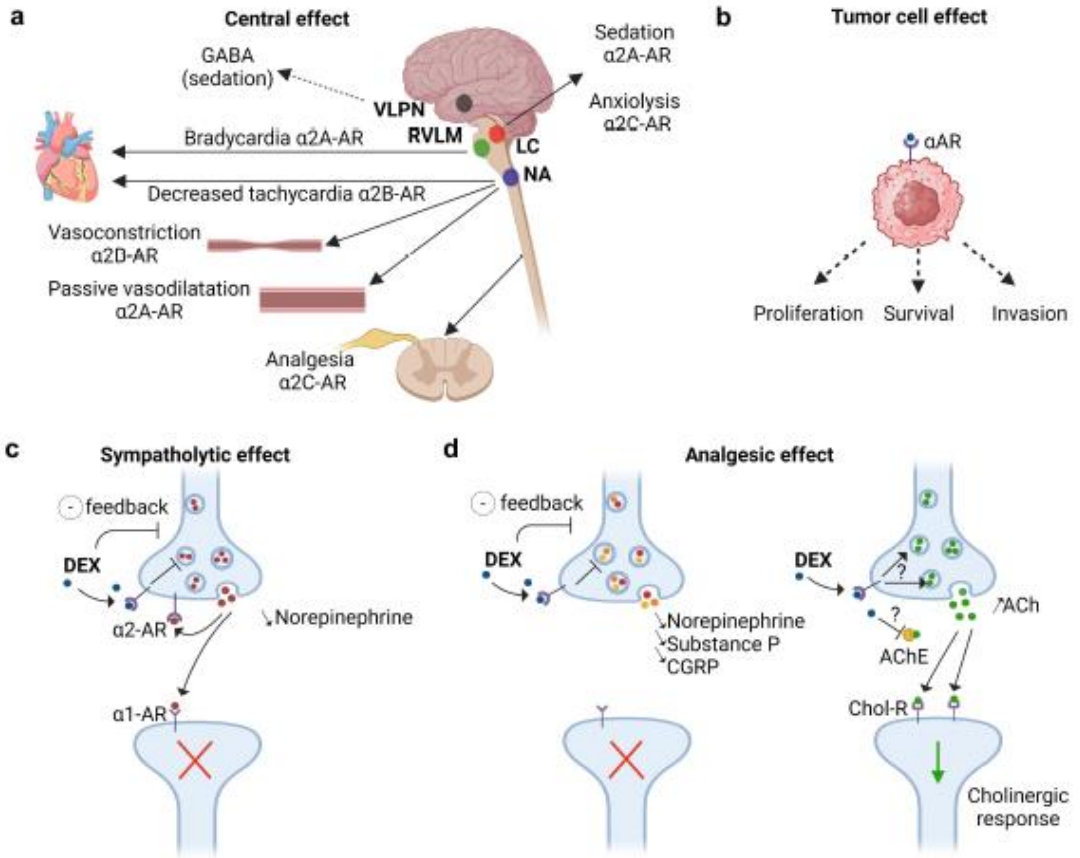
الشكل 8 : التوزيع للأنواع الفرعية لمستقبلات ألفا-2

جدول 1 : التوزيع والوظائف الرئيسية للأنواع الفرعية لمستقبلات ألفا-2

النوع الفرعي	الموقع الرئيسي	التأثير الفسيولوجي الأساسي
α2A	الدماغ (خاصة الموضع الأزرق)، الحبل الشوكي	التهدئة (Sedation)، تسكين الألم فوق الشوكي، بطء القلب، انخفاض ضغط الدم المركزي.
α2B	الأوعية الدموية المحيطية، الكبد، الطحال	تضيق الأوعية المحيطية (Vasoconstriction)، ارتفاع ضغط الدم المؤقت، تسكين الألم المحيطي.

α2C	العقد القاعدية، الحصين (Hippocampus)، الحبل الشوكي	تسكين الألم الشوكي (Spinal Analgesia)، تعديل القلق، التحكم في إطلاق الدوبامين.

7 التأثيرات الجهازية (*Systemic Effects*)

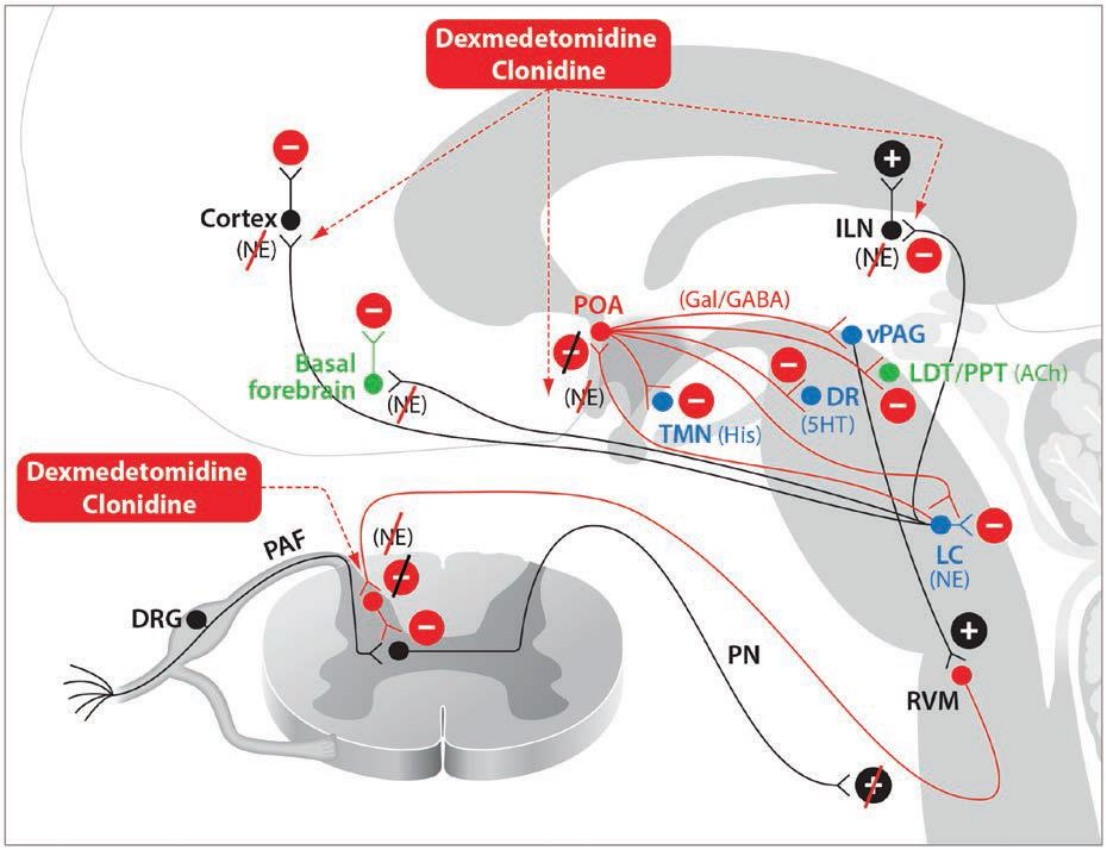


الشكل 9: 50.3 التأثيرات الجهازية لمستقبلات ألفا-2 الفرعية

7.1 الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System)

7.1.1 التهدئة وإزالة القلق (SEDATION & ANXIOLYSIS):

- التأثير المهدئ الأساسي ينبع من ارتباط DEX بمستقبلات **α2A-Adrenoceptors (α2A-AR)** الموجودة بكثافة في **الموضع الأزرق (Locus Coeruleus - LC)**، وهو مركز اليقظة الرئيسي في الدماغ. هذا الارتباط يثبط الخلايا العصبية النورأدرينالية، مما يقلل من إطلاق النورإبينفرين (Norepinephrine) في جميع أنحاء القشرة الدماغية. (Brown et al., 2018) [57-52].



- **التأثير المسكن للقلق (Anxiolytic Effect):** يُعتقد أن تأثير إزالة القلق مرتبط بتفعيل **مستقبلات α2C-AR** في مناطق مثل اللوزة (Amygdala) والعقد القاعدية. [52, 54, 58]

- آلية إضافية: **تعميق التهدئة عبر مسار GABA:** بشكل غير مباشر، يساهم DEX في تهدئة أعمق. من خلال تثبيط الموضع الأزرق (LC)، فإنه يزيل التثبيط (disinhibits) عن **النواة أمام البصرية البطنانية الوحشية (Ventrolateral Preoptic Nucleus - VLPN)**، وهي "مركز النوم" في الدماغ. هذا يسمح لنواة VLPN بإفراز الناقل العصبي المثبط **GABA**، الذي يقوم بدوره بتثبيط مراكز اليقظة الأخرى، مما ينتج حالة تهدئة شبيهة بالنوم الطبيعي. (Brown et al., 2018) [52-57]

7.1.2 التسكين المركزي (CENTRAL ANALGESIA):

- **التأثير الشوكي:** ينشأ بشكل أساسي من تفعيل مستقبلات **α2C-AR** في القرن الظهري للحبل الشوكي، هذا التفعيل يثبط الخلايا العصبية الناقلة للألم (nociceptive neurons) ويقلل من إطلاق النواقل العصبية المحفزة للألم مثل **المادة P (Substance P)** و**الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين (CGRP)** (Liaquat et al., 2021) [50]. [52, 54, 58]
    - **التأثير فوق الشوكي:** يساهم تفعيل مستقبلات **α2A-AR** في تعزيز المسارات النازلة المثبطة للألم.
    - **التأثير الكوليني:** يزيد الدواء من إطلاق **الأسيتيل كولين (ACh)** في الحبل الشوكي، مما ينشط المسار الكوليني المضاد للالتهاب والألم، خاصة في حالات الألم العصبي (neuropathic pain)، عبر زيادة إطلاق **الأسيتيل كولين (Acetylcholine - ACh)** في الحبل الشوكي. هذا يعزز **الاستجابة الكولينية المضادة للالتهاب والألم (Cholinergic Anti-inflammatory and Analgesic Response)**، مما يخفف من فرط التألم (hyperalgesia). ((Castillo et al., 2020 [59]

7.1.3 التأثير الحالّ للودي (SYMPATHOLYTIC EFFECT)

تُعد هذه الآلية أساس معظم تأثيرات الدواء المهدئة والمسكنة والمخففة لضغط الدم.

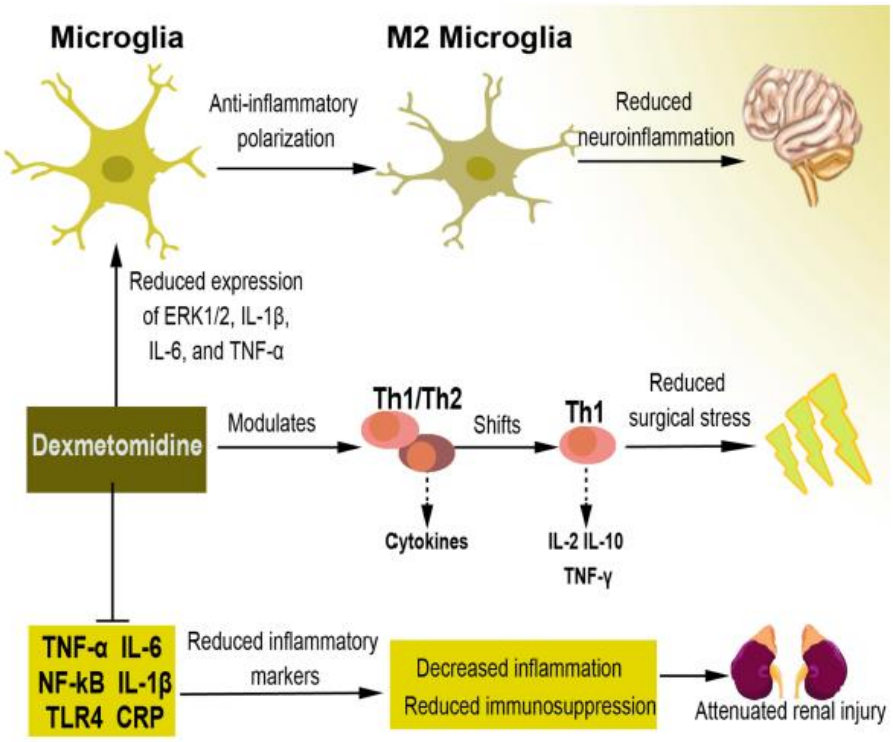
1. **الارتباط قبل المشبكي (Presynaptic Binding):** يرتبط DEX بشكل أساسي **بمستقبلات α2A-AR** و**α2C-AR** الموجودة على النهايات العصبية قبل المشبكية للخلايا العصبية الودية.
2. **التغذية الراجعة السلبية (Negative Feedback):** يعمل هذا الارتباط كآلية تغذية راجعة سلبية، حيث يثبط قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد (voltage-gated Ca^{2+} channels)، مما يمنع إفراز **النورإبينفرين (Norepinephrine)** في الشق المشبكي.

- **النتيجة:** انخفاض تركيز النورإبينفرين في الشق المشبكي يقلل من تنشيط المستقبلات بعد المشبكية (مثل α1 و β1 ، مما يؤدي إلى انخفاض شامل في النشاط الودي. [53, 55]

7.1.4 التأثير المضاد للالتهاب لدواء ديكسميديتوميدين

تشمل بعض الآليات المحددة التي يقلل بها ديكسميديتوميدين الالتهاب تثبيطَ تعبير كل من ERK1/2، وIL-1β، وIL-6، وTNF، مما يؤدي إلى استقطاب الخلايا الدبقية الصغيرة (microglia) إلى النمط الظاهري M2، وتقليل الالتهاب العصبي (neuroinflammation).

ينظم ديكسميديتوميدين أيضًا خلايا Th1/Th2 المساعدة والسيتوكينات الخاصة بها نحو التحول إلى نمط Th1، مما يسبب انخفاض الإجهاد الجراحي. علاوة على ذلك، فإنه يثبط الواصمات الالتهابية، مما يؤدي إلى تقليل كبت المناعة (immunosuppression) القادر على تخفيف الإصابة الكلوية.



الشكل 10: التأثير المضاد للالتهاب لدواء ديكسميديتوميدين.

7.2 الجهاز القلبي الوعائي (Cardiovascular System)

يمارس ديكسميديتوميدين تأثيرات معقدة ومتعددة الأوجه على الجهاز القلبي الوعائي، تنبع بشكل أساسي من تفاعله مع الأنواع الفرعية المختلفة لمستقبلات ألفا-2 الأدرينالية، سواء في الجهاز العصبي المركزي أو في الأوعية الدموية المحيطية. يمكن تقسيم هذه التأثيرات إلى مرحلتين رئيسيتين: تأثيرات حادة ومؤقتة، وتأثيرات مستدامة.

7.2.1 التأثير ثنائي الطور على ضغط الدم (BIPHASIC HEMODYNAMIC EFFECT)

عند إعطاء الدواء، خاصة كجرعة تحميل وريدية سريعة، يلاحظ تأثير ثنائي الطور على ضغط الدم:

7.2.1.1 المرحلة الأولى: ارتفاع مؤقت في ضغط الدم (Transient Hypertension):

- **الآلية**: يحدث هذا الارتفاع الأولي نتيجة للتفعيل المباشر لمستقبلات ألفا-2B (α2B-receptors) الموجودة بكثافة في خلايا العضلات الملساء للأوعية الدموية المحيطية. يؤدي تنشيط هذه المستقبلات إلى تضيق الأوعية (Vasoconstriction)، مما يزيد من المقاومة الوعائية الجهازية ويرفع ضغط الدم بشكل مؤقت (Ebert et al., 2000; Castillo et al., 2020) [59].

- **الأهمية السريرية**: هذه المرحلة عادة ما تكون قصيرة الأمد (5-10 دقائق)، ويمكن تخفيفها أو تجنبها تماماً عن طريق إعطاء جرعة التحميل ببطء على مدى 10-15 دقيقة، مما يسمح للتأثيرات المركزية بالظهور تدريجياً. [53, 60]

7.2.1.2 المرحلة الثانية: انخفاض مستدام في ضغط الدم (Sustained Hypotension):

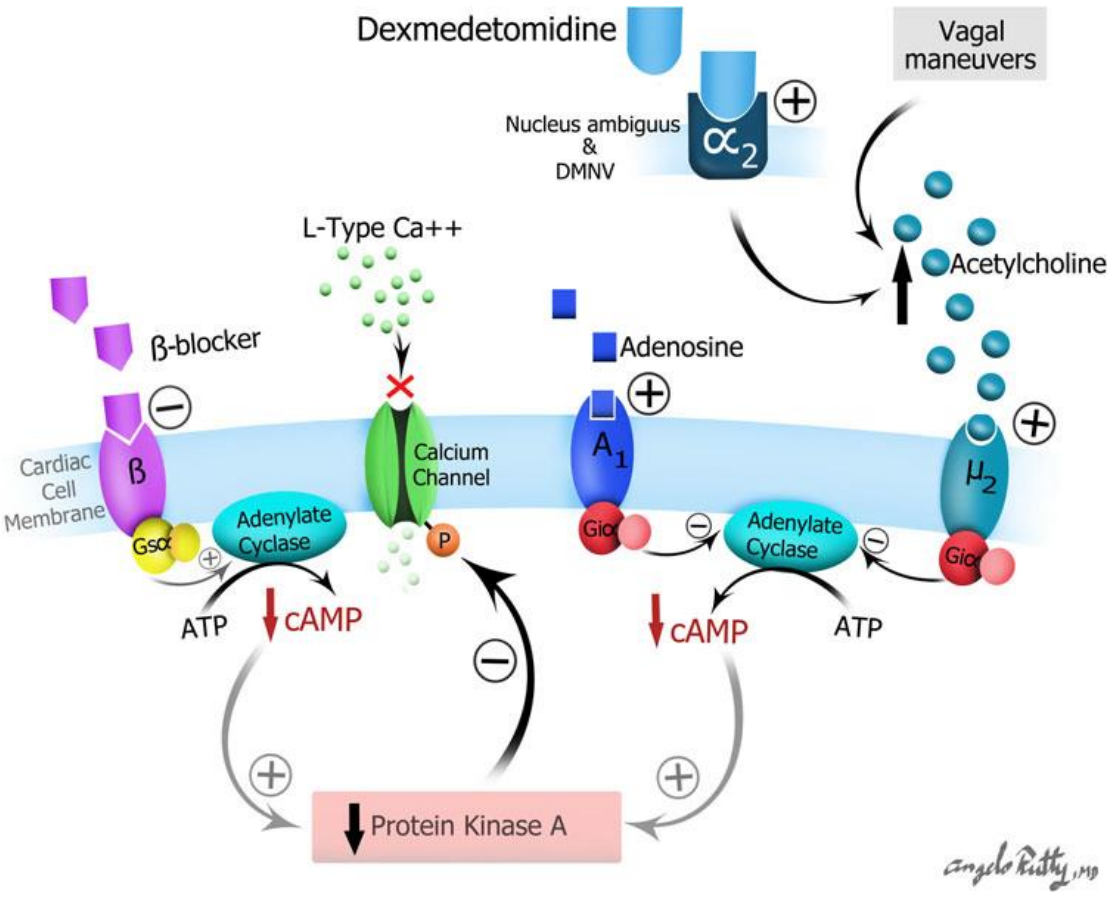
الآلية: التأثير السائد والأكثر استدامة هو انخفاض ضغط الدم، والذي ينجم عن التأثير المركزي للدواء. عند عبوره للحاجز الدموي الدماغي، يقوم ديكسميديتوميدين بتفعيل مستقبلات ألفا-2A (α2A-receptors) في الموضع الأزرق (Locus Coeruleus) والنخاع البطني المنقاري (Rostral Ventrolateral Medulla). هذا يؤدي إلى تثبيط التدفق الودي المركزي (Central Sympatholysis)، مما يقلل من إفراز النورإبينفرين في النهايات العصبية الطرفية ويسبب توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم (Liaquat et al., 2021) [4, 50, 53, 60].

يوضح المخطط كيف يؤثر ديكسميديتوميدين على خلية القلب لتنظيم معدل ضرباته:

المسار المحفز (على اليسار): تنشيط مستقبل **بيتا (β)** (بواسطة الأدرينالين) يزيد من **cAMP**، مما يفتح قنوات الكالسيوم ويزيد من سرعة القلب.

المسار المثبط (على اليمين): يعمل **ديكسميديتوميدين (Dexmedetomidine)** بشكل مركزي لزيادة إفراز **الأسيتيل كولين (Acetylcholine)**، الذي يرتبط بمستقبل **المسكاريني μ2**. هذا التفعيل، المشابه لمسار الأدينوسين، ينشط **بروتين جي المثبِّط (Giα)**. [61-63]

الآلية المشتركة: يقوم بروتين Giα بتثبيط إنزيم أدينيلات سيكلاز، مما يؤدي إلى **انخفاض إنتاج cAMP**. هذا يقلل من دخول الكالسيوم إلى الخلية، وبالتالي يبطئ من معدل ضربات القلب ويمنحه تأثيراً مضاداً لاضطرابات النظم. (Liaquat et al., 2021) [50].



الشكل 11: التأثير المضاد لاضطراب النظم لدواء ديكسميديتوميدين

7.2.2 1.2.2 التأثيرات على معدل ضربات القلب (Effects on Heart Rate)

يعد **بطء القلب (Bradycardia)** أحد التأثيرات الأكثر شيوعاً وثباتاً للديكسميديتوميدين.

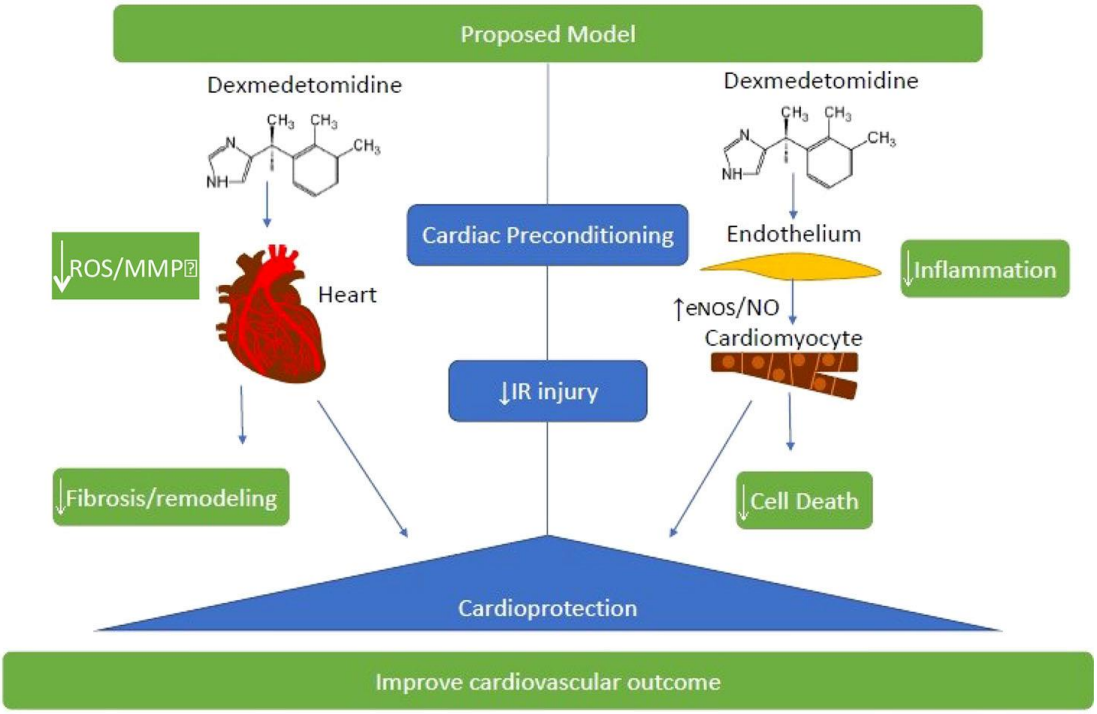
- **الآلية:** يحدث بطء القلب عبر آليتين رئيسيتين:

1. **التأثير المركزي المثبط للودي:** كما ذكرنا، تقليل النشاط الودي المركزي يقلل من التحفيز على العقدة الجيبية الأذينية (SA node).
2. **زيادة النشاط اللاودي (Vagal Tone):** يقوم الدواء بتعزيز النشاط اللاودي عبر تفعيل **مستقبلات ألفا-A2 في النواة الملتبسة (Nucleus Ambiguus)**، مما يزيد من تأثير العصب الحائر (Vagus nerve) على القلب، ويبطئ من معدل ضرباته (Brown et al., 2018). هذا التأثير مشابه لعمل حاصرات بيتا. [57]

7.2.3 1.2.3 التأثيرات الواقية للقلب (Cardioprotection)

تشير أدلة متزايدة إلى أن ديكسميديتوميدين يمتلك خصائص واقية لعضلة القلب، خاصة ضد إصابات نقص التروية وإعادة التروية (Ischemia-Reperfusion Injury) التي تحدث أثناء جراحات القلب.

- **الآلية:**
  - **تقليل الإجهاد القلبي:** من خلال تقليل معدل ضربات القلب وضغط الدم، يقلل الدواء من استهلاك الأكسجين في عضلة القلب، مما يحسن من تحملها لنقص التروية.
  - **التأثير المضاد للالتهاب:** يثبط الدواء إفراز السيتوكينات الالتهابية (مثل TNF-α و IL-6) التي تساهم في تلف الأنسجة القلبية.
  - **تفعيل المسارات الخلوية الواقية:** أظهرت الدراسات أن الدواء ينشط مسارات بقاء الخلية مثل **PI3K/Akt**، ويقلل من الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis)، ويساهم في الحفاظ على وظيفة الميتوكوندريا (Castillo et al., 2020; Liaquat et al., 2021). [59 ,50]



الشكل 12: التأثيرات الواقية للقلب Cardioprotection

يوضح هذا المخطط كيف يوفر دواء ديكسميديتوميدين حماية للقلب (Cardioprotection) من خلال آلية **التهيئة المسبقة للقلب (Cardiac Preconditioning)**، عبر مسارين رئيسيين:

1. **التأثير المباشر على القلب (المسار الأيسر):** يعمل ديكسميديتوميدين مباشرة على أنسجة القلب، مما يؤدي إلى تقليل أنواع الأكسجين التفاعلية (↓ ROS) والجزيئات الضارة الأخرى. النتيجة هي انخفاض التليف وإعادة الهيكلة (↓ Fibrosis/remodeling)، مما يحافظ على بنية عضلة القلب ووظيفتها.
2. **التأثير عبر البطانة الغشائية (المسار الأيمن):** يعمل الدواء على البطانة المبطنة للأوعية الدموية، مما يقلل الالتهاب (↓ Inflammation) ويزيد إنتاج **أكسيد النيتريك (↑ NO)**. ينتقل أكسيد النيتريك إلى خلايا عضلة القلب المجاورة، مما يقلل من موتها (↓ Cell Death).

تجتمع هذه التأثيرات لتوفير حماية شاملة للقلب وتحسين النتائج القلبية الوعائية. (Castillo et al., 2020) [59]

7.3 الجهاز التنفسي (Respiratory System)

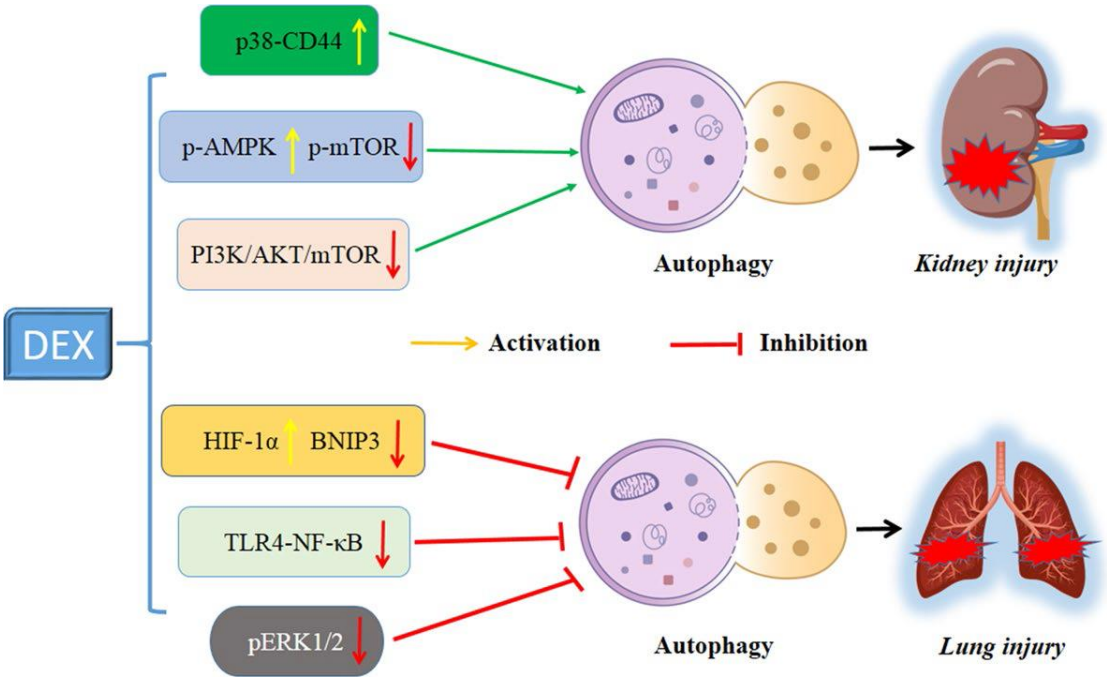
يمثل التأثير الضئيل للديكسميديتوميدين على الجهاز التنفسي إحدى أهم مزاياه السريرية، خاصة في التخدير وجراحات الرئة.

- **الآلية:** على عكس المواد الأفيونية والبنزوديازيبينات، لا يرتبط ديكسميديتوميدين بمستقبلات GABA أو Mu-opioid التي تلعب دوراً رئيسياً في تثبيط مركز التنفس في الدماغ. تأثيره المهدئ المركزي عبر مستقبلات ألفا-2 لا يؤثر بشكل كبير على الدافع التنفسي (Bohringer & Liu, 2018). [51] [64]
- **التطبيقات في جراحة الرئة وتهوية الرئة الواحدة (OLV):**
  - **الحفاظ على تضيق الأوعية الرئوي الناجم عن نقص الأكسجة (HPV):** الـ HPV هي آلية دفاعية طبيعية تقوم بتحويل تدفق الدم بعيداً عن مناطق الرئة غير المهواة (المصابة بالمرض أو المنهارة جراحياً) نحو المناطق المهواة جيداً، مما يحسن الأكسجة. العديد من أدوية التخدير (مثل المخدرات المستنشقة بتركيزات عالية) تثبط هذه الآلية. تشير الدراسات إلى أن ديكسميديتوميدين **يحافظ على آلية HPV أو يعززها** (Dillon et al., 2021; Wang et al., 2022). [65, 66]
  - **الآلية المحتملة في OLV:**
    1. **تأثير موفر لأدوية التخدير الأخرى:** يسمح ديكسميديتوميدين بتقليل جرعة المخدرات المستنشقة، والتي هي المثبط الرئيسي لـ HPV، مما يحافظ على هذه الآلية بشكل غير مباشر.
    2. **تأثير مباشر:** قد يكون له تأثير مباشر في تعزيز HPV عبر آلياته المضادة للالتهاب وتقليل الإجهاد التأكسدي في أنسجة الرئة، مما يحسن وظيفة الأوعية الدموية الرئوية (Xu et al., 2020; Meng et al., 2020). [67, 68]
  - **توسيع الشعب الهوائية (Bronchodilation):** أظهرت الدراسات الحيوانية أن الدواء له تأثير موسع للشعب الهوائية، مما يجعله خياراً جذاباً للمرضى الذين يعانون من الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) (Bohringer & Liu, 2018). [51]

يتميز ديكسميديتوميدين بتأثير ضئيل جداً على مركز التنفس. على عكس الأفيونيات والبنزوديازيبينات، فإنه لا يسبب تثبيطاً تنفسياً كبيراً بالجرعات العلاجية، مما يجعله خياراً آمناً للإجراءات التي تتطلب الحفاظ على التنفس التلقائي.

7.4 تأثيرات جهازية أخرى

- **التأثير المضاد للالتهاب:** يقلل من إفراز السيتوكينات الالتهابية (مثل TNF-α, IL-6) ويوجه الخلايا المناعية نحو استجابة مضادة للالتهاب، مما يساهم في حماية الأعضاء وتقليل الإجهاد الجراحي. (Xu et al., 2020; Meng et al., 2020) [67, 68]
- **جهازياً:** تعديل توازن خلايا Th1/Th2 لتقليل الإجهاد الجراحي.
- **حماية الكلى والرئة:** ينظم عملية الالتهام الذاتي (Autophagy) بشكل مختلف في الأنسجة؛ حيث ينشطها في الكلى لحمايتها من الإصابة، بينما يثبطها في الرئة لمنع الضرر الناجم عن الالتهام الذاتي المفرط. [69–71].



الشكل 13 آليات حماية الكلى والرئة عبر تنظيم الالتهام الذاتي

يوضح هذا المخطط كيف ينظم ديكسميديتوميدين (DEX) عملية الالتهام الذاتي بشكل مختلف لحماية الكلى والرئة:

- **التأثير الواقي للكلى (عبر تنشيط الالتهام الذاتي):** يعمل DEX على حماية الكلى من الإصابة عن طريق **تحفيز** عملية الالتهام الذاتي الوقائي من خلال تنشيط مسار **AMPK/mTOR** وتثبيط مسار **PI3K/AKT/mTOR**. هذا يساعد الخلية على التخلص من المكونات التالفة.

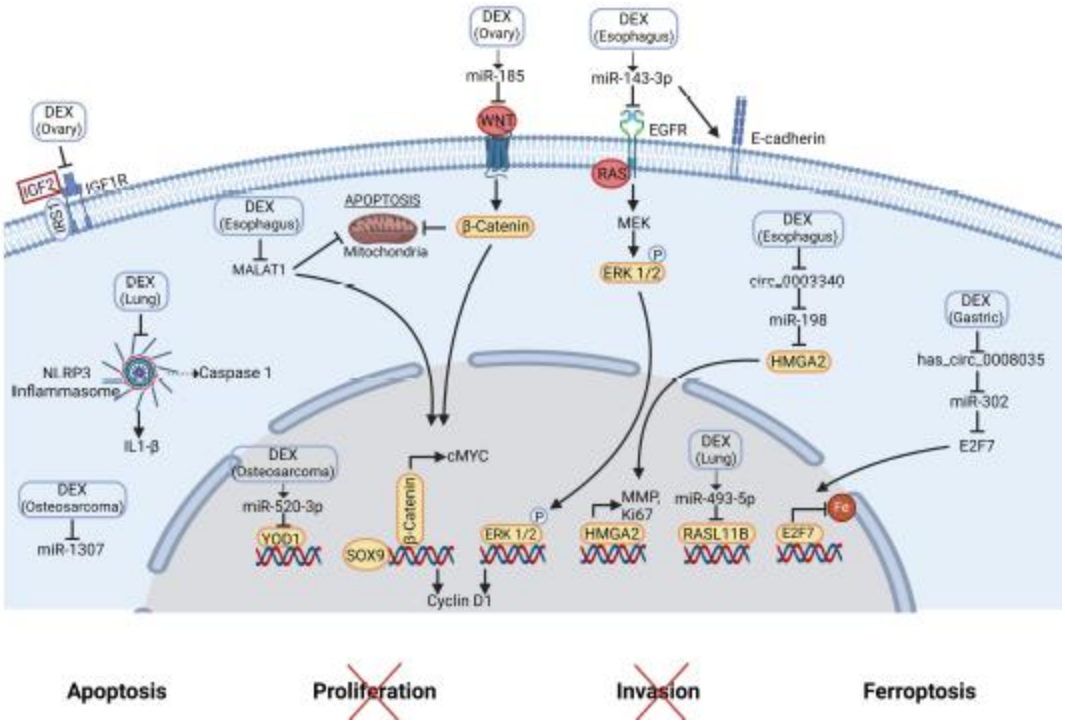
- **التأثير الواقي للرئة (عبر تثبيط الالتهام الذاتي):** على عكس الكلى، يعمل DEX على حماية الرئة من الإصابة عن طريق **تثبيط** عملية الالتهام الذاتي (الذي قد يكون مفرطًا) من خلال تثبيط مسارات مثل **TLR4-NF-κB** و **pERK1/2**. هذا يمنع موت الخلايا المفرط الذي قد ينجم عن هذه العملية في حالة إصابة الرئة.

7.5 التأثيرات المضادة للورم (Anti-tumor Effects)

تشير الأبحاث الحديثة إلى أن ديكسميديتوميدين قد يمتلك خصائص مضادة للورم عبر آليتين رئيسيتين:

1- **تثبيط استجابة التوتر الجراحي:** تقلل الجراحة من مناعة الجسم وتحفز إفراز هرمونات التوتر (الكورتيزول، الكاتيكولامينات) التي يمكن أن تعزز نمو الخلايا السرطانية. يعمل ديكسميديتوميدين على تخفيف هذه الاستجابة، مما يقلل من كبت المناعة ويحد من تحفيز الورم.

2- **التأثير المباشر على الخلايا السرطانية:** للدواء أن يرتبط بمستقبلات ألفا-2 على الخلايا السرطانية ويثبط المسارات المسؤولة عن التكاثر والغزو، كمسارات WNT و EGFR. (Le Provost et al., 2024) [72].



الشكل 14 الآليات الجزيئية للتأثيرات المضادة للورم Le Provost et al., 2024

يوضح هذا المخطط كيف يثبط دواء ديكسميديتوميدين (DEX) نمو وتطور أنواع مختلفة من السرطان من خلال التأثير على مسارات إشارة متعددة داخل الخلية:

- **في سرطان المبيض (Ovary):** يثبط مسار **WNT/β-catenin** ومسار **IGF2**.

- **في سرطان المريء (Esophagus)**: يثبط مسار **EGFR** عبر سلسلة RAS → MEK → ERK 1/2.
- **في سرطان الرئة (Lung)**: يثبط الجسيم الالتهابي **NLRP3** ويقلل من الالتهاب.
- **في سرطان المعدة (Gastric)**: يحفز **الموت الحديدي (Ferroptosis)**، وهو نوع من موت الخلايا المعتمد على الحديد.

النتائج النهائية لتأثير DEX على الخلايا السرطانية تشمل تحفيز الموت المبرمج والموت الحديدي، وتثبيط التكاثر والغزو.

8 . التطبيقات السريرية في الجراحة والتخدير

8.1 جراحة القلب (Cardiac Surgery)

يُستخدم ديكسميديتوميدين بشكل **متزايد** في جراحة القلب لفوائده المتعددة:

- **تحقيق استقرار الدورة الدموية**: يسيطر بفعالية على تسرع القلب وارتفاع ضغط الدم أثناء المراحل الحرجة من الجراحة.
- **تقليل مضاعفات ما بعد الجراحة**: أظهرت الدراسات ارتباط استخدامه بانخفاض معدل حدوث **الهذيان بعد الجراحة (Postoperative Delirium)** واضطرابات النظم مثل **الرجفان الأذيني (Atrial Fibrillation)** (Gong et al., 2017; Liaquat et al., 2021) [73 ,50].
- **تسهيل الفطام من جهاز التنفس**: يساعد على تهدئة المريض في وحدة العناية المركزة بشكل مريح، مما يسهل عملية فصله عن جهاز التنفس الصناعي.

8.2 جراحة الرئة والصدر (Thoracic Surgery)

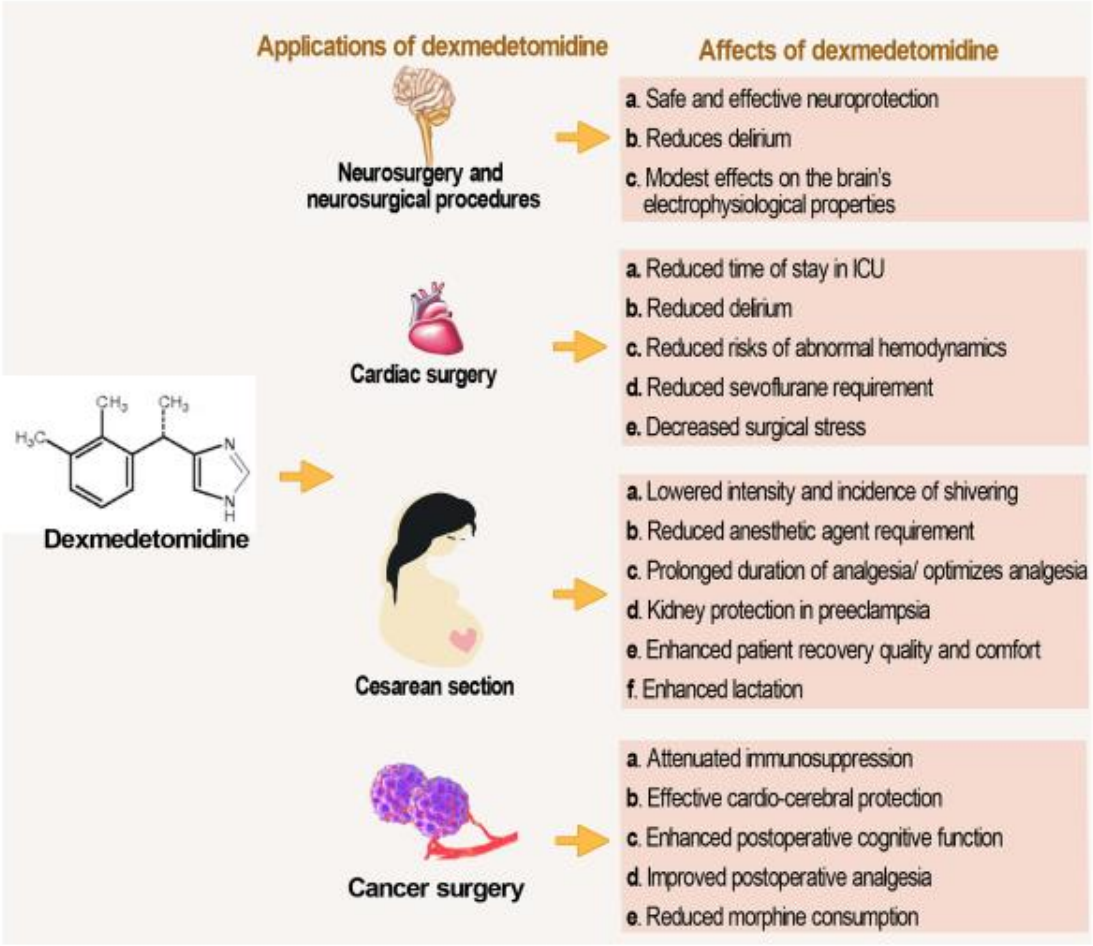
في جراحات الرئة التي تتطلب تهوية رئة واحدة (OLV)، يقدم ديكسميديتوميدين مزايا حيوية:

- **تحسين الأكسجة**: من خلال الحفاظ على آلية HPV، يقلل من التحويلة الدموية داخل الرئة (Intrapulmonary Shunt) ويحسن من مستويات الأكسجين في الدم .(Wang et al., 2022)[66]
- **توسيع الشعب الهوائية**: خصائصه الموسعة للشعب الهوائية قد تكون مفيدة للمرضى المصابين بأمراض رئوية مزمنة.
  - **تقليل الالتهاب الرئوي**: تأثيراته المضادة للالتهاب تقلل من الضرر الذي يلحق بالرئة أثناء الجراحة، مما قد يسرع من التعافي بعد العملية. [74–76]

8.3 جراحة الأورام (Onco-Anesthesia)

يمثل هذا المجال أحد أكثر مجالات البحث إثارة للجدل والاهتمام حالياً.

- **دور ديكسميديتوميدين:**
  - **التأثيرات غير المباشرة المضادة للورم:** يقلل الدواء من استجابة الإجهاد الجراحي (يخفض الكورتيزول والكاتيكولامينات)، ويقلل من الالتهاب، ويثبط كبت المناعة. هذه التأثيرات قد تخلق بيئة أقل ملاءمة لنمو الورم.
  - **التأثيرات المباشرة المضادة للورم:** تشير أبحاث حديثة إلى أن الدواء قد يثبط مباشرة تكاثر الخلايا السرطانية ويحفز موتها عبر آليات مثل الموت الحديدي (Ferroptosis).
- **الخلاصة:** على الرغم من وجود بعض الدراسات المبكرة التي أثارت القلق، إلا أن التوجه الحالي للأبحاث يدعم بقوة الدور الوقائي المحتمل لديكسميديتوميدين في جراحة الأورام، لكن الأمر لا يزال يتطلب المزيد من الدراسات السريرية واسعة النطاق (Le Provost et al., 2024). [72]



9 الخصائص الحركية والآثار الجانبية

9.1 الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)

يتميز الدواء بخصائص حركية تجعله مناسباً للتسريب المستمر، مع ضرورة تعديل الجرعات في فئات معينة من المرضى.

جدول 2 : ملخص الخصائص الحركية الدوائية Pharmacokinetics

المرحلة / الخاصية	*الوصف التفصيلي والقيم*
1. الامتصاص (Absorption)	**طرق الإعطاء:** وريدي (IV)، أنفي (IN)، عضلي (IM)، فموي (Oral).**التوافر الحيوي:** 100% (وريدي)، 65-82% (أنفي). [60]
2. التوزيع (Distribution)	**حجم التوزيع (Vd):** 1.3 - 2.5 لتر/كجم (توزيع واسع في الأنسجة).**الارتباط ببروتينات البلازما:** ~94%. [60]
3. الاستقلاب (Metabolism)	يتم استقلابه بشكل شبه كامل في **الكبد** عبر الاقتران المباشر والأكسدة (بواسطة CYP2A6). المستقلبات الناتجة غير نشطة. [77].
4. الإطراح (Elimination)	**نصف عمر الإطراح ($t_{1/2}$):** 2 - 2.5 ساعة.**طرق الإطراح:** يُطرح بشكل أساسي عن طريق الكلى (~95% كمستقلبات في البول). [78]

- **تأثير الحالات الخاصة:**
  - **طب الأطفال:** لدى حديثي الولادة والرضع، تكون التصفية أبطأ. [79]
  - **القصور الكبدي:** يقلل بشكل كبير من تصفية الدواء، مما يستلزم تخفيض الجرعة. يقلل بشكل كبير من تصفية الدواء ويزيد من نصف العمر. يتطلب تخفيض الجرعة . [80, 81]
  - **القصور الكلوي:** تأثيره ضئيل على حركية الدواء.

9.1.1 الجرعات وطرق الإعطاء

- تختلف الجرعات بشكل كبير حسب الغرض من الاستخدام، عمر المريض، وحالته السريرية.

جدول 3: أمثلة على أنظمة الجرعات الشائعة

الفئة العمرية	الاستخدام السريري	طريقة الإعطاء	نظام الجرعات المقترح
الأطفال	التهدئة قبل الجراحة	أنفي (IN)	جرعة وحيدة: 1-3 ميكروجرام/كجم. [79, 82]
	التخدير الإجرائي	وريدي (IV)	جرعة تحميل: 0.5-2 ميكروجرام/كجم (ببطء).تسريب صيانة: 0.5-1.5 ميكروجرام/كجم/ساعة. [79, 82]
البالغون	مساعد للتخدير العام	وريدي (IV)	جرعة تحميل: 0.5-1 ميكروجرام/كجم (ببطء).تسريب صيانة: 0.2-0.7 ميكروجرام/كجم/ساعة. [83]
	تهدئة في العناية المركزة	وريدي (IV)	تسريب صيانة: 0.2-1.4 ميكروجرام/كجم/ساعة. [54]

- **تحذيرهام:** يجب دائمًا إعطاء جرعات التحميل الوريدية **ببطء (على مدى 10 دقائق على الأقل)** لتجنب التأثيرات الجانبية الحادة على القلب والأوعية الدموية.
-

9.2 الآثار الجانبية والإدارة السريرية

الآثار الجانبية الرئيسية هي انعكاس مباشر لآلية عمله على الجهاز القلبي الوعائي.

جدول 4: الآثار الجانبية الشائعة وطرق تدبيرها

الأثر الجانبي	*الآلية*	*الإدارة السريرية*
انخفاض ضغط الدم وبطء القلب	تثبيط ودي مركزي وزيادة في النشاط اللاودي.	المراقبة المستمرة، إعطاء سوائل وريدية، استخدام أدوية مثل الأتروبين لبطء القلب، ومقبضات الأوعية لانخفاض الضغط. [84, 85]
ارتفاع ضغط الدم المؤقت	تضيق الأوعية المحيطية عند الحقن السريع.	الوقاية عبر إعطاء جرعة التحميل ببطء (على مدى 10 دقائق على الأقل). [84, 85]
أعراض الانسحاب (بعد استخدام مطول)	فرط تحسس المستقبلات بعد التوقف المفاجئ.	الفطام التدريجي للدواء (Tapering) بدلاً من الإيقاف الفوري. [86].

جدول 5: ملخص الآثار الجانبية الرئيسية وتدبيرها

فئة الأثر الجانبي	*الأثر الجانبي*	*تفاصيل وإدارة سريرية*
شائع وذو أهمية عالية	**تغيرات قلبية وعائية:**- انخفاض ضغط الدم وبطء القلب.- ارتفاع ضغط الدم المؤقت.	**الإدارة:**• **وقائياً:** إعطاء جرعة التحميل ببطء.• **علاجياً:** إيقاف الدواء مؤقتاً، إعطاء سوائل، وأدوية مثل الأتروبين أو مقبضات الأوعية حسب الحاجة. [84, 85]
نادر وذو أهمية عند حدوثه	**أعراض الانسحاب** (بعد استخدام مطول)	**الإدارة:** الفطام التدريجي للدواء (Tapering) بدلاً من الإيقاف المفاجئ. [87, 88].
نادر جداً	**تثبيط تنفسي ملحوظ**	**الإدارة:** يحدث فقط مع جرعات عالية جداً أو مع مثبطات أخرى. تتطلب مراقبة وتقديم الدعم اللازم. [84, 85]

10 التفاعلات الدوائية (Drug Interactions)

10.1 3.1 التفاعلات الحركية (Pharmacokinetic Interactions)

لا توجد تفاعلات حركية ذات أهمية سريرية كبيرة تم الإبلاغ عنها بشكل ثابت. الدواء يُستقلب بشكل أساسي عبر **CYP2A6**، والتأثيرات على هذه الإنزيمات قليلة الأهمية سريرياً (Weerink et al., 2017). [89]

3.2 التفاعلات الديناميكية (Pharmacodynamic Interactions): التأثير التآزري

- هذه هي التفاعلات الأهم سريرياً، وهي أساس مفهوم **التخدير متعدد الوسائط (Multimodal Anesthesia)**. [52, 60, 90, 91]
- **مع أدوية التخدير الوريدية والمستنشقة (بروبوفول، سيفوفلوران):**
  - **الآلية:** يعملان على مسارات مختلفة لليقظة (ألفا-2 مقابل GABA)، مما يؤدي إلى تأثير تآزري قوي.
- **التأثير السريري:** يقلل من الجرعة المطلوبة من هذه الأدوية بنسبة تصل إلى **30-50%** (Anesthetic-Sparing Effect)، مما يقلل من آثارها الجانبية مثل انخفاض ضغط الدم وتثبيط التنفس. [52, 60, 90, 91]
- **مع المسكنات الأفيونية (فنتانيل، مورفين):**
  - **الآلية:** يعملان على مسارات ألم مختلفة (ألفا-2 مقابل مستقبلات ميو)، مما يؤدي إلى تسكين أقوى.
  - **التأثير السريري:** يقلل من الحاجة إلى المواد الأفيونية بنسبة **50%** أو أكثر (Opioid-Sparing Effect) (Bohringer & Liu, 2018)[51] مما يقلل من آثارها الجانبية (الغثيان، التقيؤ، تثبيط التنفس) ويسرّع التعافي (Castillo et al., 2020).[59] [52, 53]
- **مع الكيتامين:**
- **التآزر:** يعتبر هذا المزيج مثالياً، حيث يوفر ديكسميديتوميدين تهدئة حالّة للودي، بينما يوفر الكيتامين تسكيناً قوياً ويحافظ على استقرار الدورة الدموية. الأهم من ذلك، أن ديكسميديتوميدين **يُعاكس الآثار الجانبية النفسية للكيتامين**. [52, 60, 90, 91]

- **مع حاصرات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم:**
- **التفاعل:** يمكن أن تتعزز تأثيرات بطء القلب وانخفاض ضغط الدم. يجب توخي الحذر الشديد والمراقبة عند استخدام هذه الأدوية معاً. [92].

---

11 7. مضاد الدواء

المضاد النوعي لديكسميديتوميدين هو **أتيباميزول (Atipamezole)**، وهو مضاد انتقائي لمستقبلات ألفا-2. حالياً، هو معتمد للاستخدام في الطب البيطري فقط. في البيئة السريرية البشرية، يكون التدبير داعماً عبر إيقاف الدواء ومعالجة الأعراض. [93]

يمثل ديكسميديتوميدين نموذجاً للجيل الجديد من أدوية التخدير التي تستهدف مسارات عصبية محددة. مع تطور أشكال صيدلانية جديدة وتوسع فهمنا لدوره في الوقاية العصبية والقلبية وتعديل الاستجابة المناعية، من المرجح أن يستمر دور ديكسميديتوميدين في التوسع، مما يجعله أداة لا غنى عنها في التخدير الحديث والعناية المركزة.

الجزء العملي

الفصل الأول تصميم الدراسة

1 المقدمة:

تُعتبر تهوية رئة واحدة (OLV) تقنية أساسية في جراحة الصدر، حيث تسمح بإجراء عمليات جراحية على رئة واحدة مع توفير تهوية كافية للرئة الأخرى. مع ذلك، تُعتبر OLV تحدياً فسيولوجياً، حيث يُمكن أن تُؤدي إلى نقص التأكسج ونشوء الشنت رئوية (Qs/Qt). نقص الأكسجة هو انخفاض في مستوى الأكسجين في الدم، بينما الشنت الرئوي هي نسبة الدم التي تتدفق عبر الرئتين دون أن تُشارك في تبادل الغازات.

أظهرت بعض الدراسات أن ديكسميديتوميدين، وهو مهدئ ومسكن للألم، يُمكن أن يُحسن الأكسجة ويقلل من الشنت الرئوي أثناء OLV في البالغين.

يهدف هذا البحث إلى تقييم تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجة والشنت الرئوي أثناء OLV في جراحة الصدر عند الأطفال

فرضية البحث: يُحسن ديكسميديتوميدين من مستوى الأكسجة ويُقلل من نسبة الشنت الرئوي أثناء OLV في جراحة الصدر عند الأطفال.

استخدمت الدراسة تصميمًا سريريًا عشوائياً، محكوماً، ومزدوج التعمية لتقييم تأثير ديكسميديتوميدين على الأطفال الذين خضعوا لجراحة صدر تتطلب OLV.

2 تصميم الدراسة:

تم تصميم هذا البحث كتجربة سريرية عشوائية، محكومة، مزدوجة التعمية (Double-Blind Randomized Controlled Trial) لدراسة تأثير ديكسميديتوميدين على مستوى الأكسجين ونسبة الشنت الرئوي في جراحة الأطفال الذين تتطلب حالتهم إجراء عملية جراحية تستدعي OLV.

2.1 حساب حجم العينة:

تم حساب حجم العينة المطلوب باستخدام اختبار T للعينات المستقلة لمقارنة متوسطي PaO2 و Qs/Qt بين المجموعتين. استند الحساب إلى مستوى دلالة إحصائية $(\alpha) = 0.05$، وقوة إحصائية $(1-\beta) = 80\%$، وحجم تأثير مُفترض (بناءً على دراسات البالغين) يُمثل فرقاً بنسبة 20% في PaO2 و 15% في Qs/Qt بين المجموعتين. مع الأخذ في الاعتبار نسبة تسرب محتملة قدرها 15%، أظهرت الحسابات (باستخدام برنامج GPower) الحاجة إلى 164 مشاركاً إجمالاً (82 مشاركاً في كل مجموعة).

2.2 اختيار المشاركين:

2.2.1 معايير الاشتمال:

- أطفال تتراوح أعمارهم بين 2 و 12 سنة.
- أطفال مُقرر لهم الخضوع لجراحة صدر تتطلب OLV.
- أطفال ذوي تصنيف ASA I و II.

2.2.2 معايير الاستبعاد:

2.2.2.1قبل الجراحة:

- الأطفال الخُدّج: نظراً لعدم نضج الرئة وعدم كفاية السورفاكتانت.
- الأطفال المُصابين بالتليف الكيسي: لكون الأفة قد تعيق نقل الأكسجين تُمثل عامل مُربك للدراسة.
- الحساسية المعروفة لديكسميديتوميدين.
- أمراض عصبية: حيث قد يُؤثر ديكسميديتوميدين على الجهاز العصبي.
- أمراض قلبية خلقية أو صمامية: حيث قد يُؤثر ديكسميديتوميدين على وظائف القلب.
- اختلال وظائف الكبد أو الكلى: يتم استقلاب ديكسميديتوميدين في الكبد ويُفرز عن طريق الكلى.
- تناول أدوية قد تتفاعل مع ديكسميديتوميدين: مثل حاصرات بيتا أو مُضادات الاكتئاب.

2.2.2.2أثناء الجراحة:

- عدم إمكانية عزل الرئة بشكل جيد أثناء OLV.
- نقص تشبع الأكسجين أقل من 90٪ غير مُستجيب للتدخلات التقليدية: مثل زيادة FiO2, PEEP, Vt، التدفق, PIP ويتطلب التوقف عن OLV.
- بطء معدل ضربات القلب أقل من 80 نبضة في الدقيقة غير مُستجيب للأتروبين أو يتطلب علاج إينوتروبي: مما يستدعي إيقاف تسريب الديكسميديتوميدين.

2.3 التوثيق:

تم توثيق بيانات المشاركين بشكل دقيق، بما في ذلك:

- البيانات الديموغرافية: العمر، الجنس، الوزن، الطول.

- التاريخ الطبي: تاريخ أمراض الجهاز التنفسي والقلب والأوعية الدموية، تاريخ التخدير السابق، نتائج اختبارات وظائف الرئة، تاريخ الحساسية للأدوية، قائمة الأدوية المُستخدمة حالياً.
- البيانات السريرية: سبب الخضوع للجراحة، نتائج الفحوصات المخبرية (غازات الدم الشرياني، وظائف الكبد والكلى، ...)، نوع ومدة التخدير، تفاصيل OLV (مدة، ضغوط، ...)، مدة الجراحة، المضاعفات.

2.4 العشوائية والتعمية:

تم توزيع المشاركين المؤهلين عشوائياً بنسبة 1:1 إلى إحدى مجموعتي الدراسة (Dex أو Placebo) باستخدام قائمة أرقام عشوائية مُولّدة بالحاسوب. تم استخدام طريقة الظروف المختومة غير الشفافة لضمان إخفاء التخصيص (Allocation Concealment).

الدراسة مزدوجة التعمية؛ حيث كان كل من فريق التخدير، الفريق الجراحي، الباحثين جامعي البيانات، ومحللي الإحصاء، بالإضافة إلى المرضى وأوليائهم، غير مدركين للمجموعة العلاجية التي تم تخصيص المريض لها. تم تحضير محاليل الدراسة (ديكسميديتوميدين أو محلول ملحي 0.9%) بواسطة صيدلاني غير مشارك في رعاية المرضى أو جمع البيانات. تم تعبئة المحاليل في محاقن متطابقة ومُرمزة برموز فريدة لضمان التعمية. (انظر الملحق ب لتفاصيل إضافية حول تحضير الدواء إن لزم الأمر).

3 جمع البيانات والمتغيرات المقاسة

تم جمع البيانات الديموغرافية (العمر، الجنس، الوزن، الطول، مؤشر كتلة الجسم) والبيانات السريرية (نوع الجراحة، مدتها، كمية السوائل المعطاة، النتاج البولي، نتائج وظائف الرئة قبل الجراحة إن وجدت FEV1, FVC) لجميع المشاركين (انظر الملحق ج: استمارة جمع بيانات المريض).

تم قياس المتغيرات الفسيولوجية التالية في خمس نقاط زمنية محددة:

- **T0 (BL - Baseline)**: قبل بدء التخدير (لـ HR و MAP).
- **T1 (TLV10min)**: بعد 10 دقائق من تحريض التخدير وبدء TLV (قبل بدء تسريب دواء الدراسة وقبل OLV).
- **T2 (OLV10min)**: بعد 10 دقائق من بدء OLV (وبدء تسريب دواء الدراسة).
- **T3 (OLV60min)**: بعد 60 دقيقة من بدء OLV.
- **T4 (ReTLV)**: بعد 20 دقيقة من إنهاء OLV والعودة إلى TLV.

المتغيرات الأولية:

- الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (PaO2).
- نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt). تم حسابها باستخدام معادلة الشنت القياسية بناءً على عينات دم شرياني ودم وريدي مختلط (مأخوذة من القسطرة الوريدية المركزية):
  - (Qs/Qt = (CcO2 - CaO2) / (CcO2 - CvO2
  - حساب محتوى الأكسجين في الشعيرات الرئوية (CcO2)، الدم الشرياني (CaO2)، والدم الوريدي المختلط (CvO2) بناءً على قيم غازات الدم والخضاب.

المتغيرات الثانوية:

- متوسط ضغط الدم الشرياني (MAP).
- معدل ضربات القلب (HR).
- ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP).
- الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني (PaCO2) .

4 أنواع الجراحات التي قد تتطلب OLV عند الأطفال:

- **استئصال كيسات مائية** : إما استصال جراحي أوتوليد وقد تكون كيسة منعزلة أودة كيسات، 40% من الحالات.
- **استئصال الفص**: في حالات العدوى الشديدة أو التلف الرئوي الموضعي. - 40% من الحالات
- **عيوب خلقية في الرئة**: مثل التشوهات الرئوية الخلقية، والتكيسات الرئوية الخلقية، ونقص تنسج الرئة- 10% من الحالات
- **إصلاح عيوب المريء**: مثل رتق المريء أو ناسور المريء الرغامي.10% من الحالات
- **استئصال ورم المنصف**: في حالات الأورام التي تؤثر على المنصف. أيضا خارج معايير الاشتمال تصنف من الدرجة الثالثة فما فوق حسب ASA -1% من الحالات

5 خطوات التجربة

5.1 التخدير:

- بدون تحضير دوائي جرى تخدير الطفل باستخدام فنتانيل (1 ميكروغرام/كغ)، وبروبوفول (1 ميكروغرام/كغ)
- يتم الحفاظ على عمق التخدير باستخدام السيفوفلوران 4 ماك مع الحفاظ على مقياس BIS بين **40-50**.
- يتم إرخاء العضلات باستخدام أتراكوريوم (0.5 ميكروغرام/كغ).

5.2 وضع أنبوب مزدوج التجويف:

- يتم وضع أنبوب مزدوج التجويف لعزل الرئة المُراد إجراء الجراحة عليها.
- يتم التأكد من وضعية الأنبوب من خلال التسمع بواسطة سماعة الطبيب قبل وبعد وضع الطفل على جنبه.

5.3 بدء التهوية الرئوية الكاملة (TLV):

- يتم بدء تهوية الرئتين (TLV) باستخدام وضع التحكم بالضغط (PCV).
- يتم ضبط الضغط الشهيقي للحصول على حجم مد جزري يتراوح بين **8-10** مل/كغ.
- يتم تطبيق ضغط نهاية الزفير الإيجابي (PEEP) بقيمة **5** سم ماء في جميع الأوقات.
- يتم ضبط معدل التنفس للحفاظ على مستوى ثاني أكسيد الكربون في نهاية الزفير (EtCO2) بين **35-40** مم زئبق.
- بروتوكولات التهوية مشروحة بالتفصيل في القسم النظري.

5.4 أخذ عينة الدم الأولى (T1):

- بعد **10** دقائق من بدء التخدير و **قبل بدء تهوية رئة واحدة (OLV)**، يتم أخذ عينتين من الدم الشرياني:
  - الأولى من الشريان الكعبري عبر قسطرة شريانية.
  - الثانية من الأذين الأيمن عبر قسطرة وريدية مركزية.
- يتم أخذ عينات الدم بعد 10 دقائق من بدء التخدير وقبل بدء التهوية الرئوية المفردة (OLV) لحساب قيمة الشنت الرئوي المتأثرة بالتخدير.

5.5 بدء تهوية رئة واحدة (OLV) وإعطاء ديكسميديتوميدين:

- يتم بدء تهوية رئة واحدة (OLV).
- يتم بدء إعطاء ديكسميديتوميدين بجرعة تحميل **5.0** ميكروغرام/كغ/ساعة لمدة **10** دقائق، ثم بجرعة صيانة **4.0** ميكروغرام/كغ/ساعة باستمرار حتى إغلاق الجلد.

5.6 أخذ عينة الدم الثانية (T2):

- بعد **10** دقائق من بدء **OLV**، يتم أخذ عينتين من الدم الشرياني كما في الخطوة **4**.
- يتم أخذ عينات الدم بعد 10 دقائق من بدء OLV لحساب قيمة الشنت الرئوي قبل أن يبدأ تأثير انقباض الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV).

5.7 أخذ عينة الدم الثالثة (T3):

- بعد **60** دقيقة من بدء **OLV**، يتم أخذ عينتين من الدم الشرياني كما في الخطوة **4**.
- يتم أخذ عينات الدم بعد 60 دقيقة من بدء OLV لتقييم تأثير HPV على الشنت الرئوي.

5.8 إنهاء OLV واستئناف TLV:

- يتم إنهاء OLV واستئناف تهوية الرئتين (TLV).

5.9 أخذ عينة الدم الرابعة (T4):

- بعد **20** دقيقة من **استئناف TLV**، يتم أخذ عينتين من الدم الشرياني كما في الخطوة **4**.
- يتم أخذ عينات الدم بعد 20 دقيقة من إنهاء OLV واستئناف التهوية الرئوية الكاملة (TLV) لمقارنة قيم الشنت الرئوي بعد العودة إلى التهوية الطبيعية.

5.10 إيقاف تسريب ديكسميديتوميدين:

- يتم إيقاف تسريب ديكسميديتوميدين بعد إغلاق الجلد.

5.11 نهاية التخدير:

- يتم إنهاء التخدير بعد إكمال جميع الخطوات.

5.12 ملاحظات:

- يتم تطبيق نفس خطوات التخدير و OLV في مجموعة العلاج الوهمي (Placebo) مع استبدال ديكسميديتوميدين بمحلول ملحي طبيعي.

- يتم توثيق جميع البيانات السريرية والفسيولوجية خلال التجربة.

رسم توضيحي 1: مراحل وخطوات التجربة.

6 المخطط التدفقي Flow Diagram

يوضح المخطط التدفقي مسار 313 طفلًا شاركوا في دراسة سريرية لتقييم تأثير ديكسميديتوميدين على الأكسجين والشنت الرئوي أثناء تهوية رئة واحدة (OLV) في جراحة الأطفال.

6.1 فحص الأهلية (n=313):

- بدأت الدراسة بفحص 313 طفلًا للتأكد من استيفائهم لمعايير الاشتمال، وهي معايير محددة مسبقًا لتحديد ما إذا كان الطفل مؤهلاً للمشاركة في الدراسة.

6.2 استبعاد (n=57) ورفض المشاركة (n=40):

- تم استبعاد 57 طفلًا لعدم استيفائهم معايير الاشتمال. exclusion criteria
- رفض 40 طفلًا المشاركة في الدراسة. (Refuse to participate)

6.3 التوزيع العشوائي (n=216):

- تم توزيع 216 طفلًا المتبقين بشكل عشوائي على مجموعتين:
  - **مجموعة ديكسميديتوميدين (Dex): 108** طفلًا، يتلقون ديكسميديتوميدين أثناء التهوية الرئوية المفردة.
  - **مجموعة العلاج الوهمي (Placebo): 108** طفلًا، يتلقون محلولًا ملحيًا طبيعيًا أثناء التهوية الرئوية المفردة.

6.4 خطوات التجربة:

- **المجموعتان:** خضعت كلتا المجموعتين لنفس خطوات التجربة، وهي:
  - **التخدير:** باستخدام فنتانيل، بروبوفول، وسيفوفلوران.
  - **وضع أنبوب مزدوج التجويف:** لعزل الرئة التي ستُجرى عليها الجراحة.
  - بدء التهوية الرئوية الكاملة (TLV): قبل البدء بتهوية رئة واحدة.
  - **أخذ عينة الدم الأولى (T1):** بعد 10 دقائق من التخدير وقبل بدء OLV.
  - بدء OLV:
    - **مجموعة Dex:** بدء OLV مع إعطاء ديكسميديتوميدين.

- مجموعة **Placebo**: بدء OLV مع إعطاء محلول ملحي.
  - أخذ عينة الدم الثانية (**T2**): بعد 10 دقائق من بدء OLV.
  - أخذ عينة الدم الثالثة (**T3**): بعد 60 دقيقة من بدء OLV.
  - إنهاء OLV، واستئناف TLV.
  - **أخذ عينة الدم الرابعة (T4)**: بعد 20 دقيقة من استئناف TLV.
  - **إيقاف التسريب**: إيقاف تسريب ديكسميديتوميدين أو المحلول الملحي.
- **نهاية التخدير**: بعد إكمال جميع الخطوات.

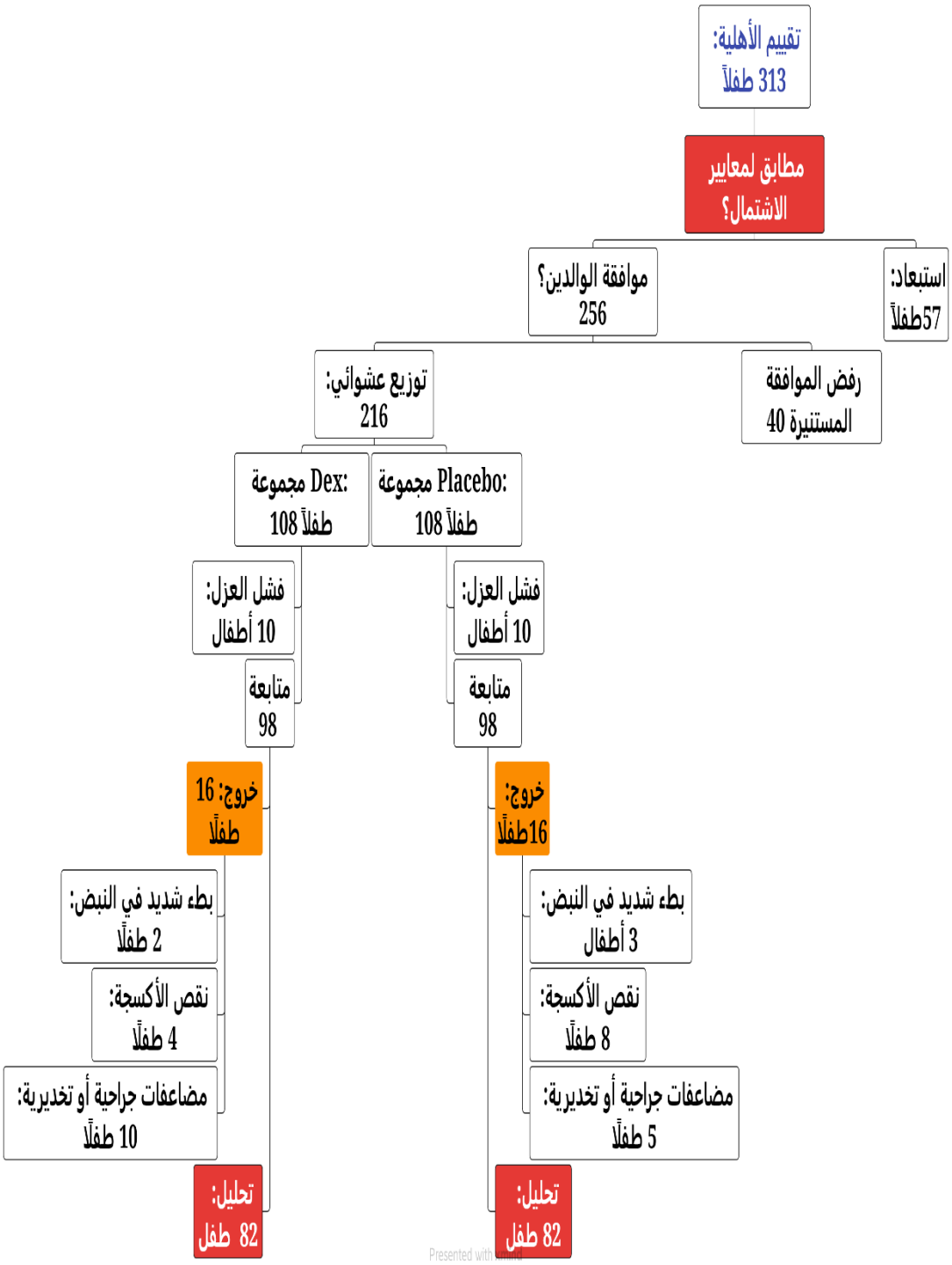
6.5 الخروج من التجربة(الانسحاب أو الاستبعاد) (n=52):

- خلال التجربة، خرج **52** طفلًا من الدراسة لأسباب مختلفة:
  - **فشل العزل (OLV failure): 20** طفلًا (10 من مجموعة Dex و **10** من مجموعة Placebo) لم تنجح عملية عزل الرئة لديهم.
  - مجموعة Dex (n=**16**):
    - بطء شديد في النبض: 2 طفل. (pulse depression).
    - نقص التأكسج: 4 أطفال. (hypoxia).
    - مضاعفات جراحية أو تخديرية: 10 أطفال. (Other complications).
  - مجموعة Placebo (n=**16**):
    - بطء شديد في النبض: 3 أطفال. (pulse depression).
    - نقص التأكسج: 8 أطفال. (hypoxia).
    - مضاعفات جراحية أو تخديرية: 5 أطفال. (Other complications).

6.6 التحليل (n=164):

- تم تحليل بيانات **164** طفلًا أكملوا الدراسة (82 من مجموعة Dex و **82** من مجموعة Placebo).

باختصار، يوضح المخطط التدفقي جميع خطوات الدراسة من فحص الأهلية والتوزيع العشوائي إلى الانسحاب والتحليل، مُوضحًا أعداد المشاركين في كل مرحلة.



رسم توضيحي 2: المخطط التدفقي للتجربة.

الفصل الثاني:
الخصائص الديموغرافية والسريرية للمشاركين

1 مقدمة:

يُقدم هذا الفصل تحليلاً للخصائص الديموغرافية والسريرية لمجموعة الأطفال المُشاركين في هذه الدراسة. يهدف هذا التحليل إلى التأكد من **تجانس** مجموعتي العلاج (Dex) ومجموعة العلاج الوهمي (Placebo) قبل بدء التدخل العلاجي.

يُمثل **تجانس** المجموعات أمراً أساسياً لتعزيز مصداقية نتائج البحث، حيث يضمن أن أي فروقات تُلاحَظ في المتغيرات التابعة (مثل: PaO2, Qs/Qt) بعد التدخل العلاجي لا تعود إلى فروقات مُسبَقة بين المجموعتين في خصائص المُشاركين.

1.1 البيانات:

تم جمع البيانات الديموغرافية والسريرية لجميع المُشاركين (n = **164**)، حيث تم تقسيمهم إلى مجموعتين:

- مجموعة ديكسميديتوميدين (Dex): n = **82**
- مجموعة العلاج الوهمي (Placebo): n = **82**

1.2 التحليل الإحصائي:

تم استخدام برنامج SPSS لتحليل البيانات. تم اختيار الاختبارات الإحصائية المناسبة بناءً على طبيعة البيانات ومستوى القياس (اسمي، رتبي، فئوي).

1.2.1 الخصائص الديموغرافية:

تُعتبر الخصائص الديموغرافية والسريرية من العناصر الأساسية في أي دراسة، حيث تُساعد على فهم خصائص عينة الدراسة وتحليلها وتحديد مدى تمثيلها للسكان المستهدف. وتُلعب هذه الخصائص دورًا حاسمًا في تقييم نتائج الدراسة وتحديد ما إذا كانت الاختلافات المُلاحظَة بين المجموعات ناجمة عن العوامل المُدخلة أو عوامل أخرى. في هذه الدراسة، تم التركيز على توزيع المشاركين حسب الجنس وموقع العملية، بالإضافة إلى مؤشرات الصحة العامة كالعمر، والوزن، و مؤشر كتلة الجسم (BMI)، والطول، ليتم تقييم مدى التجانس بين مجموعتي التدخل (Dex) والمقارنة (Placebo).

تم جمع البيانات حول **العمر، الوزن، مؤشر كتلة الجسم (BMI)، الطول، الجنس، وموقع العملية** لكل مُشارك. تهدف هذه البيانات إلى تحديد خصائص العينة و التأكد من عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي Dex و Placebo في هذه الخصائص قبل بدء التدخل.

2 الجنس وجهة العملية:

تم تحليل **المتغيرات الاسمية**: الجنس (ذكر، أنثى) وجهة العملية (يمين، يسار) باستخدام **اختباركاي-مربع (Chi-Square)**. كما واضح في الجدول 1

جدول 6: العلاقة بين المجموعات والجنس وجهة العملية

المتغير	Chi-Square (P-value)	Somers' d	Kendall's tau-b	Gamma	النتيجة
المجموعات والجنس	1	0	0	0	لا توجد علاقة
المجموعات وجهة العملية	273.0	0.086-	0.086-	0.171-	لا توجد علاقة

2.1 التفاصيل:

- **الجنس**: يُشير اختبار كاي-مربع إلى عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين و الجنس (P-value = **1.000**). وهذا يعني أن نسبة الذكور والإناث مُتماثلة تقريبًا في كلا المجموعتين. الجدول 2 و الشكل 18
- **موقع العملية**: أيضًا، يُشير اختبار كاي-مربع إلى عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين وجهة العملية (P-value = **0.273**). الجدول 3 والشكل 18

جدول 7: توزع المرضى حسب الجنس بين المجموعتين.

			Gender		
			Male	Female	Total
Groups	Dex	Count	42	40	82
	Placebo	Count	42	40	82
Total		Count	84	80	164

جدول 8: توزع المرضى حسب جهة العملية بين المجموعتين.

			Operative site		
			L	R	Total
Groups	Dex	Count	41	41	82
	Placebo	Count	48	34	82
Total		Count	89	75	164

3 العمر، الوزن، الطول، مؤشر كتلة الجسم:

3.1 تحليل المتغيرات:

- **طبيعية التوزيع**: أظهرت اختبارات طبيعية التوزيع Kolmogorov-Smirnov و Shapiro-Wilk أن معظم المتغيرات لا تتبع توزيعًا طبيعيًا تمامًا، خاصة العمر و BMI في كلا المجموعتين. أما الوزن و الطول فأظهرا توزيعًا أقرب إلى الطبيعي، خاصة في مجموعة Placebo.
- **تجانس التباين**: أظهر اختبار **Levene** أن التباين متجانس بين المجموعتين لكل المتغيرات الكمية.

بناءً على فحص توزيع المتغيرات، تمّ استخدام اختبارات إحصائية مُناسبة لمقارنة المجموعتين وهما *(Mann-Whitney U)* و *(T-test)*. الجدول 5

3.2 شرح نتائج الجدول:

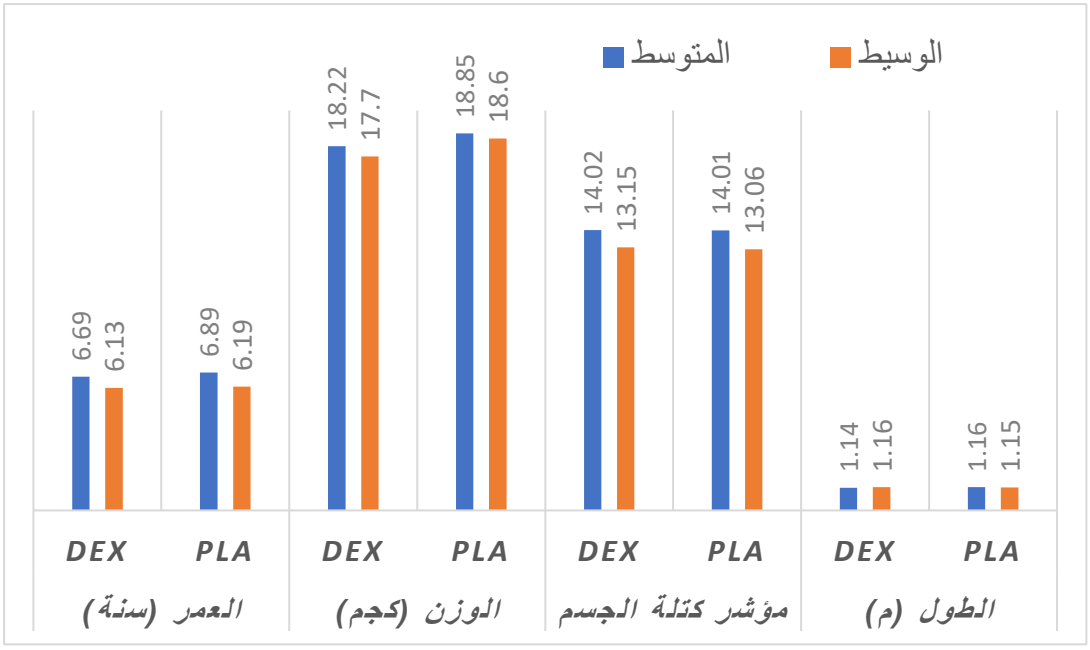
- عدم وجود اختلافات كبيرة بين المجموعتين Dex و Placebo من حيث المتوسط و الوسيط.
- **مقارنة المتوسطات**: لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين في أي من المتغيرات الكمية (p **0.05** <) سواء باستخدام T-test للعينات المستقلة أو اختبار Mann-Whitney U.
- **المُقدّرات القوية (Huber, Hampel)**: تُشير هذه المُقدّرات إلى قرب المتوسطات و الوسيطات في كلا المجموعتين و عدم تأثرها بالقيم المُتطرفة (outliers) إن وجدت.

3.3 مقارنة المجموعات:

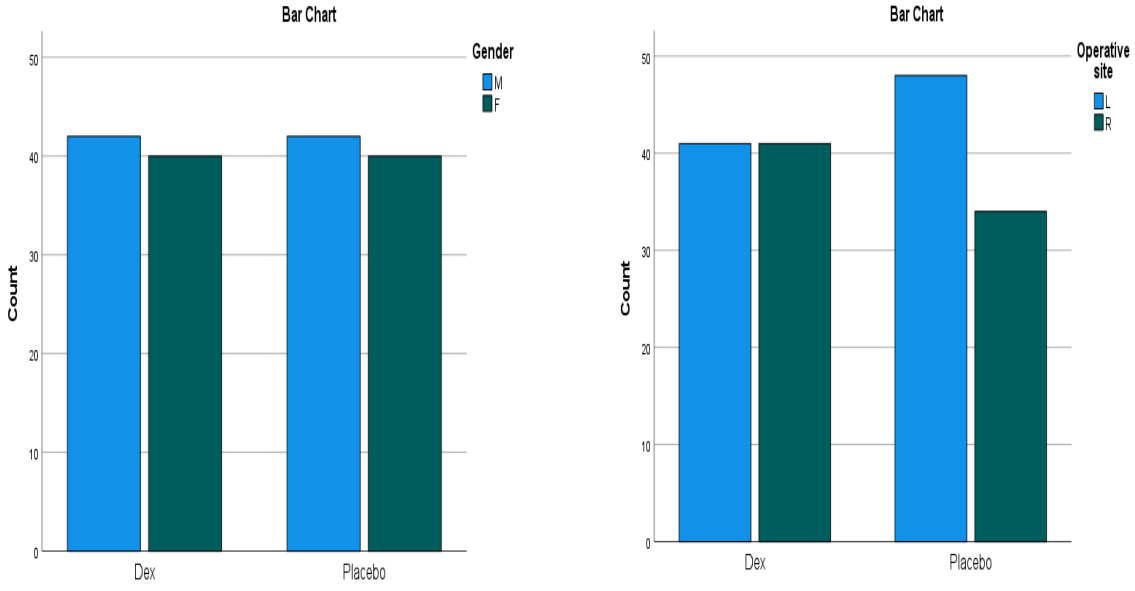
لا توجد فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي Dex و Placebo من حيث المتغيرات الديمغرافية ويوضح الشكل الآتي ذلك

جدول 9: لإحصائيات الوصفية للمتغيرات الديموغرافية مع قيم p لاختبارات لMann-Whitney U T-test

المتغير	المجموعة	المتوسط	الوسيط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأقصى	حد الثقة الأعلى (95%)	حد الثقة الأدنى (95%)	مُقدّر Huber	مُقدّر Hampel	p-value (T-test)	p-value (Mann-Whitney U)
العمر(سنة)	Dex	69.6	13.6	25.2	25.0	3	12	19.7	2.6	6	6	58.0	67.0
	Pla	89.6	19.6	36.2	26.0	3	12	41.7	37.6	7	7		
الوزن (كجم)	Dex	18.22	17.7	33.3	37.0	14	30	18.95	17.49	18	18	23.0	11.0
	Pla	18.85	18.6	34.3	37.0	14	27	19.59	18.12	19	19		
مؤشر كتلة الجسم	Dex	14.02	13.2	08.5	56.0	5	19	11.28	05.9	7	6	89.0	48.0
	Pla	14.01	13.1	31.5	59.0	5	19	11.22	89.8	7	6		
الطول (سم)	Dex	114.4	116	12.5	38.1	92	148	117.1	111.6	114	114	37.0	34.0
	Pla	116.1	115	11.8	3.1	90	140	118.7	113.5	117	117		



الشكل 16 : توزع المرضى حسب العمر، الوزن، الطول، مؤشر كتلة الجسم



الشكل 15 :التمثيل البياني لتوزع المرضى حسب الجنس وجهة العملية بين المجموعتين.

5 الخصائص السريرية:

جمعت البيانات حول الخصائص السريرية ذات الصلة بالعملية الجراحية والتخدير، مدة العملية، كمية السوائل البلورية والغروية المُعطاة، إنتاج البول، pH الدم الشرياني، PaCO2، الهيموغلوبين (HB)، FEV1، و FVC.

- **طبيعية التوزيع**: أظهرت الاختبارات أن معظم المتغيرات السريرية لا تتبع توزيعًا طبيعيًا تمامًا في كلا المجموعتين.
- **تجانس التباين**: أظهر اختبار Levene أن التباين متجانس بين المجموعتين لجميع المتغيرات باستثناء **كمية السوائل الغرَوية** (Colloids).

وبناءً على فحص توزيع المتغيرات، تم استخدام اختبارات إحصائية مُناسبة لمقارنة المجموعتين مع مراعاة عدم تجانس التباين في متغير السوائل الغرَوية. الجدول 5

شرح نتائج الجدول6:

- **مقارنة المتوسطات**: لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين في أي من المتغيرات السريرية ($p > 0.05$).
- **المُقدّرات القوية**: تُشير إلى قرب المتوسطات و الوسيطات في كلا المجموعتين و عدم تأثرها بالقيم المُتطرفة.
- **N/A : لايمكن اجراء الاختبارلعدم استيفاء الشروط أوعدم مناسبة الاختبار**

5.1 مقارنة المجموعات:

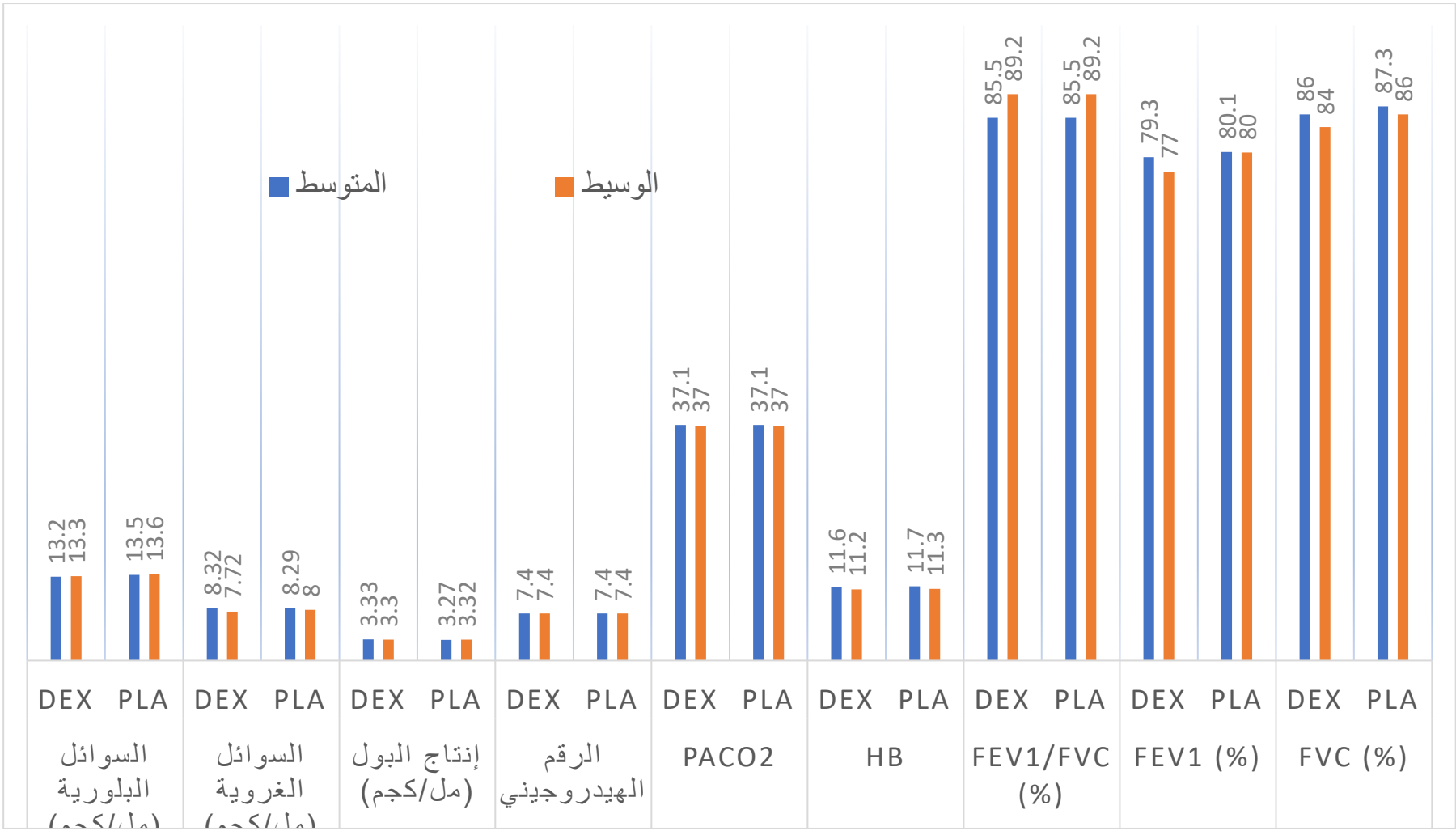
لا توجد فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي Dex و Placebo في جميع الخصائص السريرية المدروسة.

6 الخلاصة الفصل:

تُشير نتائج تحليل الخصائص الديموغرافية والسريرية إلى أن مجموعتي Dex و Placebo مُتماثلتين تقريبًا من حيث هذه الخصائص، مما يُعزز مصداقية الدراسة ويُؤكد أن أي فروقات لاحقة في المتغيرات التابعة ستكون ناتجة على عن تأثير ديكسميديتوميدين.(احصائياً)

جدول 10 الإحصائيات الوصفية للمتغيرات السريرية مع قيم p لاختبارات t-test و Mann-Whitney U

المتغير	المجموعة	المتوسط	الوسيط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأقصى	حد الثقة الأعلى (95%)	حد الثقة الأدنى (95%)	مُقدّر Huber	مُقدّر Hampel	قيمة p (T-test)	قيمة p (Mann-Whitney U)
السوائل البلورية (مل/كجم)	Dex	13.2	13.3	48.1	16.0	10	15	13.6	12.9	13	13	34.0	37.0
	Pla	13.5	13.6	53.1	17.0	10	16	13.8	13.1	14	14		
السوائل الغروية (مل/كجم)	Dex	32.8	72.7	44.2	27.0	4	12	86.8	79.7	8	8	92.0	76.0
	Pla	29.8	8	95.1	22.0	5	14	72.8	86.7	8	8		
إنتاج البول (مل/كجم)	Dex	33.3	3.3	84.0	09.0	2	6	51.3	14.3	3	3	6.0	98.0
	Pla	27.3	32.3	67.0	07.0	2	5	41.3	12.3	3	3		
الرقم الهيدروجيني	Dex	4.7	4.7	02.0	0	7	7	4.7	39.7	7	7	89.0	71.0
	Pla	4.7	4.7	02.0	0	7	7	4.7	39.7	7	7		
PaCO2	Dex	37.1	37	26.1	14.0	35	41	37.4	36.8	37	37	81.0	57.0
	Pla	37.1	37	49.1	17.0	35	41	37.4	36.7	37	37		
HB	Dex	11.6	11.2	95.0	11.0	10	13	11.8	11.4	11	11	.85	0.67
	Pla	11.7	11.3	09.1	12.0	10	14	11.9	11.4	12	12		
(%)FEV1/FVC	Dex	85.5	89.2	54.8	94.0	72	96	87.4	83.7	88	87	N/A	0.96
	Pla	85.5	89.2	23.8	91.0	73	96	87.3	83.6	88	87		
(%)FEV1	Dex	79.3	77	61.8	22.1	64	95	81.8	76.9	78	78	0.65	N/A
	Pla	80.1	80	54.8	2.1	67	95	82.5	77.7	80	80		
(%)FVC	Dex	86	84	56.7	07.1	72	99	88.2	83.9	85	85	0.39	N/A
	Pla	87.3	86	55.7	06.1	75	99	89.5	85.2	87	87		



الشكل 17: التمثيل البياني للمتغيرات السريرية

الفصل الثالث: أزمنة التجربة

7 المقدمة

يهدف هذا الفصل إلى عرض و تحليل نتائج الدراسة التجريبية التي تم إجراؤها على مجموعتين من المرضى: مجموعة تلقت ديكسميديتوميدين (Dex) ومجموعة تلقت دواءً وهميًا (Placebo). تم قياس المتغيرات الفسيولوجية في أربعة أزمنة مختلفة خلال التجربة:

1. **خط الأساس (BL)**: قبل بدء التخدير.
2. **الزمن الأول (T1 TLV 10)**: بعد 10 دقائق من بدء التخدير وقبل بدء تهوية رئة واحدة، لقياس تأثير التخدير على الشنت الرئوي.
3. **الزمن الثاني (T2 OLV 10)**: بعد 10 دقائق من بدء تهوية رئة واحدة (OLV)، لقياس الشنت قبل بدء تأثير انقباض الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV).
4. **الزمن الثالث (T3 OLV 60)**: بعد 60 دقيقة من بدء تهوية رئة واحدة، لتقييم تأثير HPV على الشنت
5. **الزمن الرابع (T4 ReTLV)**: بعد 20 دقيقة من إنهاء تهوية رئة واحدة والعودة إلى تهوية كلتا الرئتين (TLV)، لمقارنة قيم الشنت الرئوي بعد العودة إلى التهوية الطبيعية.

خط الأساس (BL)

8 طبيعية التوزيع و تجانس التباين

تم اختبار طبيعية توزيع المتغيرات باستخدام اختباري Kolmogorov-Smirnov و Shapiro-Wilk. بالإضافة إلى ذلك، تم استخدام مخططات الاحتمالية الطبيعية (PPLOT) للتقييم البصري لطبيعية التوزيع. تم اختبار تجانس التباين بين المجموعتين باستخدام اختبار Levene.

- **PaCO2 و Qs/Qt BL**: يُظهران توزيعًا غير طبيعي في كلا المجموعتين.
- **HR BL**: يُظهر توزيعًا غير طبيعي في مجموعة Placebo، بينما يُظهر توزيعًا قريبًا من الطبيعي في مجموعة Dex.
- **MAP BL**: يُظهر توزيعًا قريبًا من الطبيعي في كلا المجموعتين.
- **جميع المتغيرات**: يُظهر اختبار Levene أن التباين متجانس بين المجموعتين لجميع المتغيرات.

9 الإحصاءات الوصفية

تم حساب الإحصاءات الوصفية، مثل المتوسط و الوسيط و الانحراف المعياري و حدود الثقة، لكل متغير في كل مجموعة. بالإضافة إلى ذلك، تم حساب مقاييس قوية للموقع المركزي، مثل مُقدّر Huber و Hampel، و الربيعات.

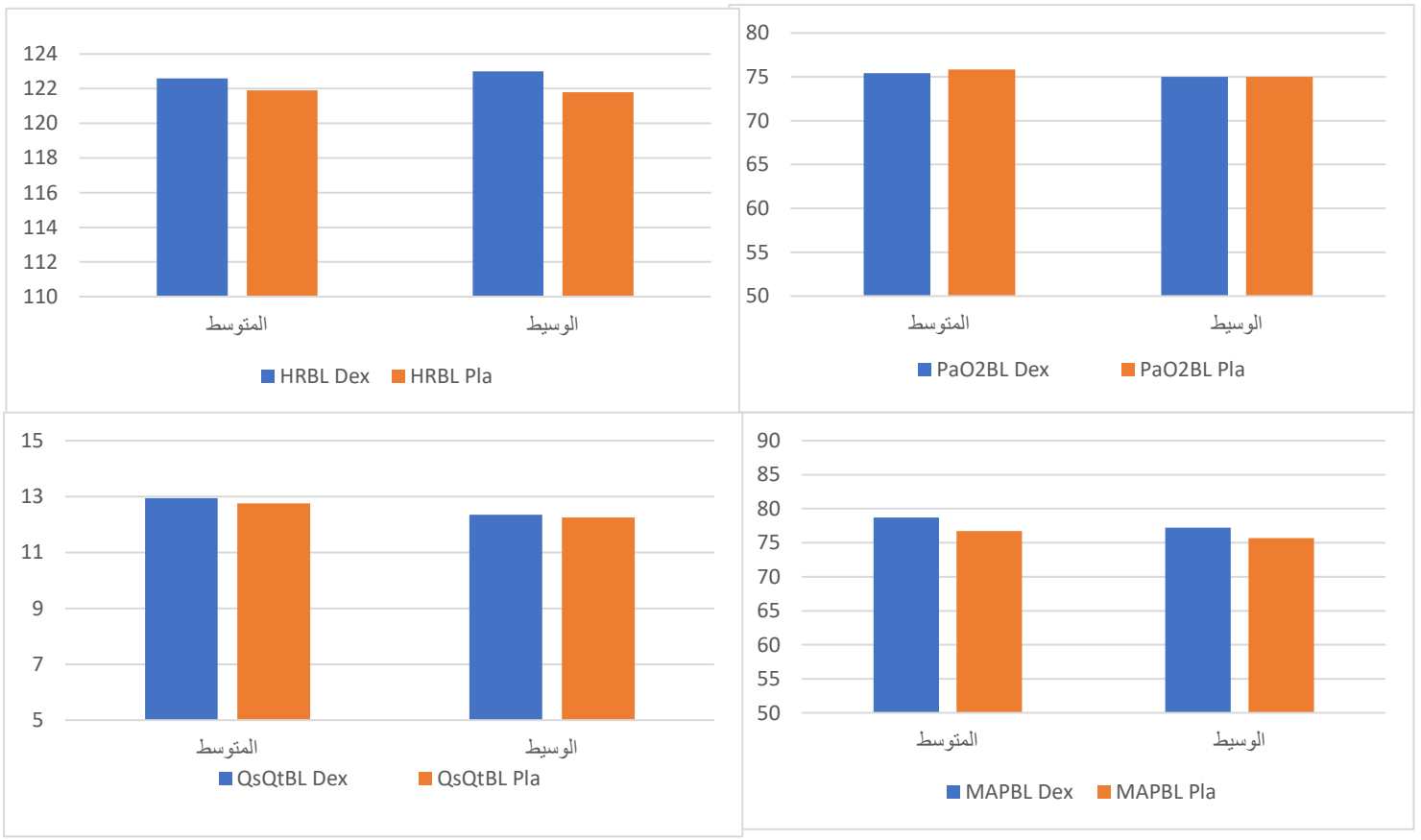
- **PaO2BL**: المتوسط والوسيط متقاربان في كلا المجموعتين، مع تشتت قليل نسبيًا (انحراف معياري صغير).
- **HRBL**: المتوسط والوسيط متقاربان في كلا المجموعتين، مع تشتت أكبر قليلًا في مجموعة Placebo.
- **MAPBL**: المتوسط والوسيط متقاربان في كلا المجموعتين، مع تشتت أكبر في مجموعة Dex.
- **QsQtBL**: المتوسط والوسيط متقاربان في كلا المجموعتين، مع تشتت قليل نسبيًا.

جدول 11: الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الأساسية عند خط الأساس

المتغير	المجموعة	المتوسط	الوسيط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأقصى	حد الثقة الأعلى (95%)	حد الثقة الأدنى (95%)	مُقدّر Huber	مُقدّر Hampel	25th	50th (Median)	75th
PaO2BL	Dex	75.44	75	5.121	0.57	64	91	76.56	74.31	75	75	72	75	79
	Pla	75.84	75	5.734	0.63	65	93	77.1	74.58	75	75	72	75	79
HRBL	Dex	122.6	123	4.884	0.54	106	130	123.7	121.5	123	123	120	123	126
	Pla	121.9	121.8	5.535	0.61	103	131	123.1	120.7	122	123	119	122	126
MAPBL	Dex	78.72	77.22	10.76	1.19	58	105	81.09	76.36	78	78	72	77	85
	Pla	76.7	75.7	10.3	1.14	55	100	78.97	74.44	76	77	69	76	85
QsQtBL	Dex	12.94	12.35	1.651	0.18	10	17	13.31	12.58	13	13	12	12	14
	Pla	12.76	12.25	1.525	0.17	10	16	13.09	12.42	12	12	12	12	14

Dexmedetomidine :Dex ، Placebo :Pla

الشكل الآتي يوضح عدم وجود الفروق بين المتوسطات بين المجموعتين



الشكل 18:التمثيل البياني لمتغيرات خط الأسلس

10 مقارنة المجموعات: T-test للعينات المستقلة واختبار Mann-Whitney U

تم استخدام T-test للعينات المستقلة لمقارنة متوسطي المجموعتين (Placebo و Dex) للمتغيرات التي تتبع توزيعًا طبيعيًا أو قريبًا من الطبيعي. وتم استخدام اختبار Mann-Whitney U للمتغيرات التي لا تتبع توزيعًا طبيعيًا. تم حساب مقاييس حجم التأثير، مثل Cohen's d و Hedges' correction و Glass's delta، لتحديد حجم الفرق بين المجموعتين.

جدول 12: اختبار Mann-Whitney U واختبار t-test للعينات المستقلة

المتغير	المجموعة	Mann-Whitney U	قيمة p (T-test)	قيمة p (Mann-Whitney U)
PaO2	Placebo & Dex	3263.500	636.0	745.0
HR BL	Placebo & Dex	3130.500	393.0	446.0
MAP BL	Placebo & Dex	3002.500	222.0	237.0
Qs/Qt BL	Placebo & Dex	3196.500	450.0	586.0

- **جميع المتغيرات:** تُظهر قيم p أكبر من 0.05، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذي دلالة إحصائية بين مجموعتي Placebo و Dex في أي من المتغيرات.

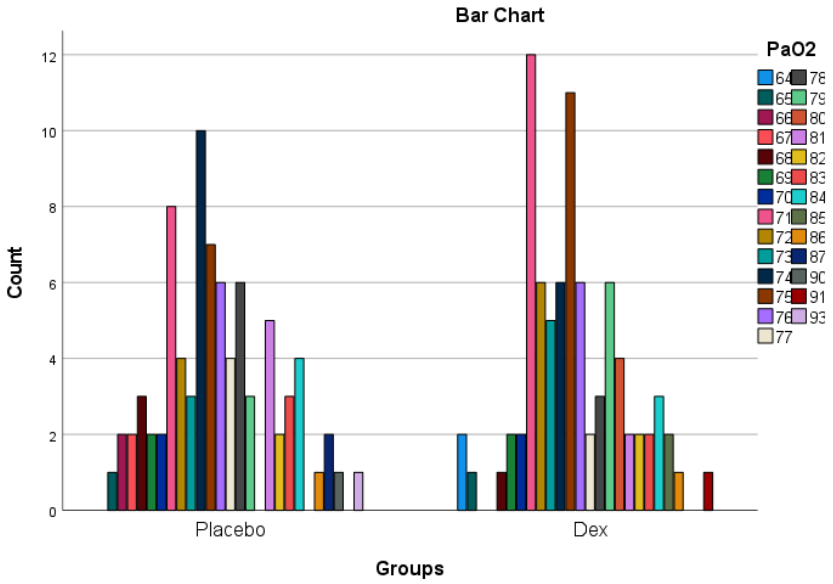
11 مقارنة المجموعات: تحليل التباين الأحادي (ANOVA)

تم استخدام اختبار ANOVA أحادي الاتجاه (One-way ANOVA) لفحص ما إذا كان هناك فرق ذي دلالة إحصائية بين متوسطات مجموعتي Placebo و Dex في المتغيرات التالية: PaO2BL، HRBL، MAPBL، و QsQtBL.

جدول 13: نتائج اختبار ANOVA أحادي الاتجاه

المتغير	قيمة F	درجات حرية (df)	قيمة p
PaO2BL	225.0	1.162	636.0
HRBL	735.0	1.162	393.0
MAPBL	503.1	1.162	222.0
QsQtBL	573.0	1.162	450.0

يظهر الجدول أن جميع المتغيرات: تُظهر قيم p أكبر من 0.05، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذي دلالة إحصائية بين متوسطات مجموعتي Placebo و Dex في أي من المتغيرات المدروسة.



الشكل 19: التمثيل البياني لتوزع قيم PaO2 بين المجموعتين

12 خلاصة الفصل خط الأساس:

يُشير تحليل متغيرات خط الأساس إلى ***<u>عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي</u>*** Placebo و Dex في أي من المتغيرات المدروسة (PaCO2، HR BL، MAP BL، Qs/Qt BL). يشير هذا إلى أن المجموعتين متشابهتان من حيث خصائص خط الأساس، وهو أمر مهم لضمان **أن أي فروق تُلاحظ في المتغيرات الأخرى خلال الدراسة ناتجة عن العلاج** وليس عن فروق سابقة بين المجموعتين.

الفصل الثالث: الزمن الأول

(T1 TLV 10)

13 المتغيرات المدروسة

ركزت هذه الدراسة على ستة متغيرات فسيولوجية:

1. معدل ضربات القلب (HR TLV**10**min)
2. متوسط ضغط الدم الشرياني (MAP TLV**10**min)
3. الضغط الجزئي للأكسجين (PO**2** TLV**10**min)
4. نسبة الشنت (Qs/Qt TLV**10**min)
5. ذروة الضغط أثناء التهوية (Peak P TLV**10**min)
6. الضغط الإيجابي لنهاية الزفير (PEEP TLV**10**min)

14 تحليل البيانات الإحصائية

تم استخدام برنامج SPSS لتحليل البيانات التي تم جمعها عند الزمن الأول للتجربة (10 دقائق من التهوية الألية لكلتا الرئتين). شمل التحليل الإحصاءات الوصفية، اختبارات التوزيع الطبيعي و تجانس التباين، اختبارات المقارنة بين المجموعات، و حجم التأثير.

14.1 الإحصاءات الوصفية

يظهر الجدول أن متوسط قيم معظم المتغيرات كان متشابهًا بين المجموعتين، كما يظهر الجدول وجود بعض التباين في قيم المتغيرات داخل كل مجموعة، كما هو موضح في قيم الانحراف المعياري.

جدول 14 : الإحصاءات الوصفية وتقديرات M

المتغير	المجموعة	المتوسط	الوسيط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأقصى	حد الثقة الأعلى (95%)	حد الثقة الأدنى (95%)	مُقدّر Huber	مُقدّر Hampel	25th	50th (Median)	75th
HR	Pla	110.79	110.00	8.22	0.91	92	128	112.59	108.98	111	111	105	110	117
	Dex	112.49	112.25	7.79	0.86	93	132	114.20	110.78	112	112	107	112	117
MAP	Pla	71.84	70.69	9.84	1.09	52	90	74.00	69.68	72	72	65	71	80
	Dex	72.86	73.25	10.18	1.12	49	95	75.10	70.63	73	73	66	73	80
PO2	Pla	330.67	334.00	44.73	4.94	148	422	340.50	320.84	332	332	301	334	361
	Dex	336.28	337.50	47.26	5.22	147	448	346.66	325.90	338	339	312	338	367
Qs/Qt	Pla	11.61	10.60	3.19	0.35	5	19	12.31	10.91	11	11	9	11	15
	Dex	12.02	11.20	3.45	0.38	5	20	12.78	11.26	12	12	9	11	15
Peak	Pla	14.95	15	0.97	0.11	13	17	15.16	14.74	15	15	14	15	16
	Dex	14.94	15	0.78	0.09	14	17	15.11	14.77	15	15	14	15	15
PEEP	Pla	3.1	3	1.33	0.15	1	5	3.34	2.76	3	3	2	3	4
	Dex	3.0	3	1.38	0.15	1	5	3.30	2.70	3	3	2	3	4

15 اختبارات التوزيع الطبيعي و تجانس التباين

تم إجراء اختبارات كولموغوروف-سميرنوف و شابيرو-ويلك لتقييم طبيعية توزيع كل متغير في كل مجموعة، بينما تم استخدام اختبار ليفين لتقييم تجانس التباين بين المجموعتين. يشير التحليل إلى أن معظم المتغيرات تتبع توزيعًا طبيعيًا في كلا المجموعتين، باستثناء PO2 TLV10min و Qs/Qt TLV10min و Peak P TLV10min و PEEP TLV10min، التي تظهر انحرافات عن التوزيع الطبيعي. أما بالنسبة لتجانس التباين، فيظهر أن معظم المتغيرات متجانسة التباين بين المجموعتين، باستثناء Peak P TLV10min. لا تظهر اختبارات T-testو Mann-Whitney U أي فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدواء الوهمي و ديكس في أي من المتغيرات عند مستوى دلالة 0.05.

16 مقارنة المجموعات: اختبار Mann-Whitney U : اختبار T-test

تم استخدام اختبار t-test (بافتراض تباينات متساوية) لمقارنة متوسطات المتغيرات بين مجموعتي الدواء الوهمي و ديكس، كما تم استخدام اختبار Mann-Whitney U كاختبار غير حدودي للمتغيرات التي لا تتبع التوزيع الطبيعي

17 تحليل التباين أحادي الاتجاه (ANOVA)

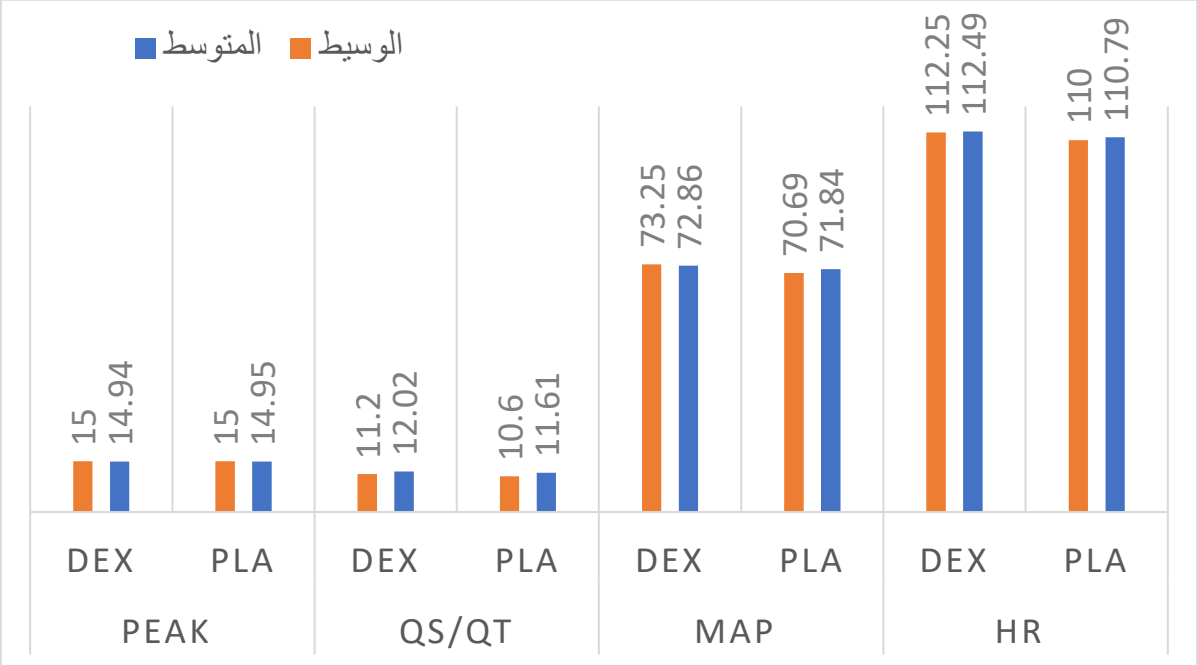
تم استخدام ANOVA أحادي الاتجاه للتحقق من وجود فروق بين المجموعتين في المتغيرات المدروسة. تؤكد نتائج ANOVA نتائج اختبارات T-test و Mann-Whitney U، حيث لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في أي من المتغيرات المدروسة.

18 خلاصة الزمن الأول:

تشير نتائج الزمن الأول للتجربة إلى عدم وجود تأثير ملحوظ لديكسميديتوميدين على المتغيرات الفسيولوجية المدروسة بعد 10 دقائق من بدء العلاج. لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدواء الوهمي و ديكس في أي من المتغيرات التي تقيس وظائف القلب والجهاز التنفسي.**أي أنه لا يوجد تأثير ملحوظ لديكسميديتوميدين على المتغيرات الفسيولوجية المدروسة بعد 10 دقائق من بدء العلاج. جدول 10 والشكل 6**

جدول 15: الاختبارات الإحصائية التي جرى استخدامها. T1 TLV 10

المتغير	المجموعة	Mann-Whitney U	قيمة p (Mann-Whitney U)	قيمة p (T-test)	قيمة p ANOVA
HR TLV10min	Pla Dex	2987	217.0	176.0	177.0
MAP TLV10min	Pla Dex	3110.5	408.0	512.0	528.0
PO2 TLV10min	Pla Dex	3044	296.0	436.0	463.0
Qs/Qt TLV10min	Pla Dex	3185	56.0	426.0	462.0
Peak P TLV10min	Pla Dex	3325	897.0	929.0	929.0
PEEP TLV10min	Pla Dex	3293.5	818.0	818.0	853.0



الشكل 20 : التمثيل البياني لقيم المتوسطات للمتغيرات HR,MAP,Qs/Qt, PeaK P. خلال الزمن الأول .

الزمن الثاني
(T2 OLV 10)

19 المقدمة

يتناول هذا القسم عرض وتحليل النتائج التي تم الحصول عليها في الزمن الثاني من الدراسة التجريبية، والذي تم فيه قياس المتغيرات الفسيولوجية بعد 10 دقائق من بدء تهوية رئة واحدة (OLV) في كلتا المجموعتين: مجموعة ديكسميديتوميدين (Dex) ومجموعة الدواء الوهمي (Placebo).

قيم ال PeeP بقيت ثابتة لكل الأزمنة لذلك لم تعد من المتغيرات المدروسة لبقية الأزمنة.

20 المنهجية

بعد 10 دقائق من بدء تهوية رئة واحدة، تم قياس المتغيرات الفسيولوجية التالية في كلا المجموعتين:

- معدل ضربات القلب (HR OLV **10** min)
- متوسط الضغط الشرياني (MAP OLV **10** min)
- الضغط الجزئي للأكسجين (PO**2** OLV **10** min)
- نسبة الشنت (Qs/Qt OLV **10** min)
- ذروة الضغط (Peak P OLV **10** min)

21 اختبارات التوزيع الطبيعي وتجانس التباين

يوضح الجدول 3.12 نتائج اختبارات التوزيع الطبيعي (Kolmogorov-Smirnov و Shapiro-Wilk) وتجانس التباين (Levene) للمتغيرات المقاسة في كلا المجموعتين. تشير النتائج إلى أن بعض المتغيرات توزعت توزيعاً طبيعياً في حين أن البعض الآخر لم يفعل. كذلك، تباينت نتائج تجانس التباين بين المتغيرات.

22 الإحصائيات الوصفية

يوضح الجدول 13 الإحصائيات الوصفية للمتغيرات المقاسة في كلا المجموعتين، بما في ذلك المتوسط، الوسيط، الانحراف المعياري، النطاق، وحدود الثقة.

جدول 16: الإحصائيات الوصفية والتقديرات OLV 10 min

75th	50th (Median)	25th	مُقدّر Hampel	مُقدّر Huber	حد الثقة الأدنى (95%)	حد الثقة الأعلى (95%)	الحد الأقصى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	الوسيط	المتوسط	المجموعة	المتغير
130	115	104	117	116	113.96	122.25	165	83	08.2	18.88	115.2	118.1	Pla	HR OLV min 10
129	116	104	116	116	113.48	121.37	177	86	98.1	17.95	116.3	117.4	Dex	
82	69	63	72	72	69.96	75.93	105	50	5.1	13.57	68.82	72.94	Pla	MAP OLV min 10
81	71	64	72	72	69.64	74.66	96	50	26.1	11.41	71.39	72.15	Dex	
222	181	161	187	186	179.79	198.52	275	110	71.4	42.63	181	189.2	Pla	PO2 OLV min 10
244	188	160	194	191	186.77	207.25	276	108	15.5	46.61	187.5	197	Dex	
32	30	29	30	30	27.915	29.775	33	15	47.0	233.4	30.1	28.85	Pla	Qs/Qt OLV min 10
28	24	23	25	25	24.599	25.972	33	17	35.0	123.3	24.25	25.29	Dex	
23	20	16	20	20	19.3	21.24	30	14	49.0	408.4	20	20.27	Pla	PeakPOLV 10min
22	20	15	19	19	18.44	20.31	29	14	47.0	256.4	20	19.38	Dex	

23 T-test للمجموعات المستقلة و حجم تأثير

توضح نتائج T-test للمجموعات المستقلة، والذي تم استخدامه لمقارنة متوسطات المتغيرات بين مجموعتي Dex و Placebo. إلى وجود فروق ذات دلالة إحصائية فقط في متغير Qs/Qt ($p < 0.000$).

تم حساب حجم تأثير ديكسميديتوميدين على المتغيرين اللذين أظهرتا فروقاً ذات دلالة إحصائية، وهما نسبة الشنت (Qs/Qt) باستخدام مقاييس تأثير Cohen's d و Hedges' g.

- **Qs/Qt**: بلغت قيمة Cohen's d لمتغير Qs/Qt **0.957**، و قيمة Hedges' g لمتغير Qs/Qt **0.953**، وهي قيمة قريبة جداً من قيمة Cohen's d، مما يُشير إلى حجم تأثير كبير. هذا يعني أن ديكسميديتوميدين له تأثير قوي على تقليل نسبة الشنت الدم الرئوية خلال تهوية رئة واحدة.

24 بقية الاختبارات:

أظهرت نتائج تحليل التباين الأحادي (ANOVA)، والتي تتفق مع نتائج اختبار T-test واختبار Mann-Whitney، فروقاً ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي Dex و Placebo في متغيري Qs/Qt ($p < 0.001$)

جدول 17 :الاختبارات الإحصائية التي جرى استخدامها. TLV 10 T1

المتغير	المجموعة	Mann-Whitney U	p قيمة (Mann-Whitney U)	p قيمة (T-test)	Cohen's d	p قيمة ANOVA
HR OLV 10 min	Placebo Dex	3305.5	853.0	814.0	037.0	814.0
MAP OLV 10 min	Placebo Dex	3301.5	842.0	262.0	0.176-	685.0
PO2 OLV 10 min	Placebo Dex	3080.5	354.0	000.0	957.0	262.0
Qs/Qt OLV 10 min	Placebo Dex	1442	000.0	262.0	0.176-	000.0
Peak P OLV 10 min	Placebo Dex	2877	109.0	190.0	205.0	190.0

25 تحليل نتائج ارتباط بيرسون (Pearson Correlation)

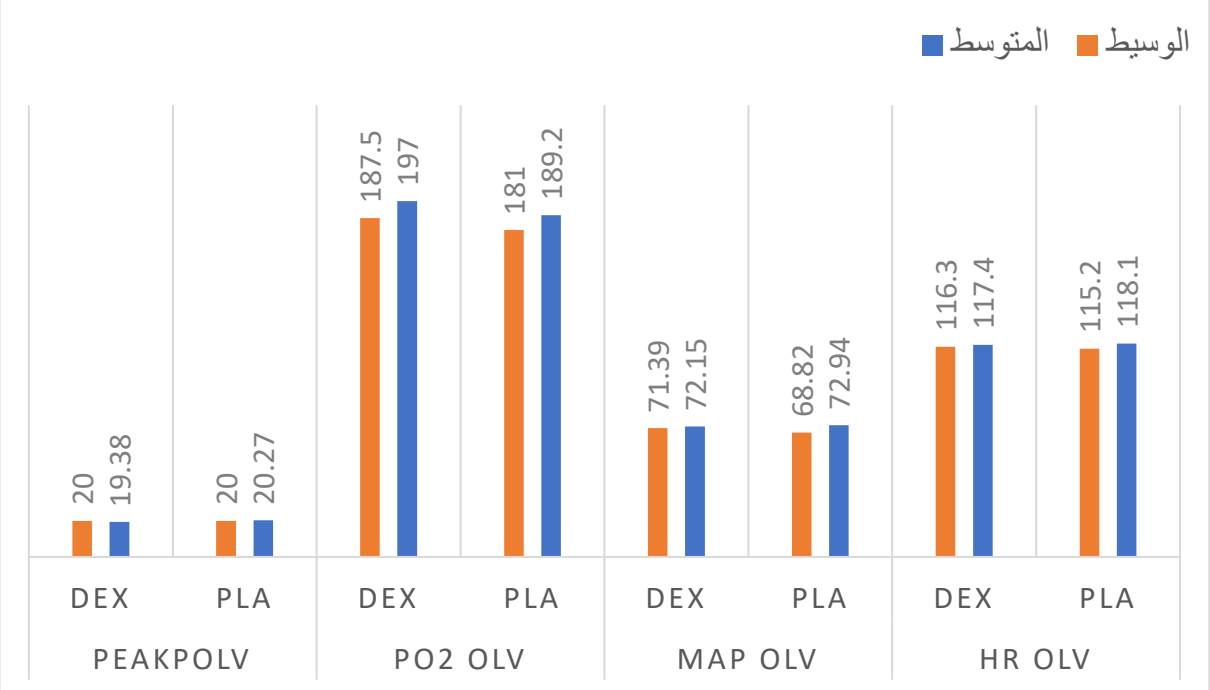
الهدف من هذا التحليل هو تحديد ما إذا كانت هناك علاقات بين متغيرات مختلفة، وجدنا علاقة معنوية سلبية متوسطة بين ""Qs/Qt OLV **10** min" "PO**2** OLV **10** min"

(Pearson Correlation = -**0.317**, p < **0.01**)

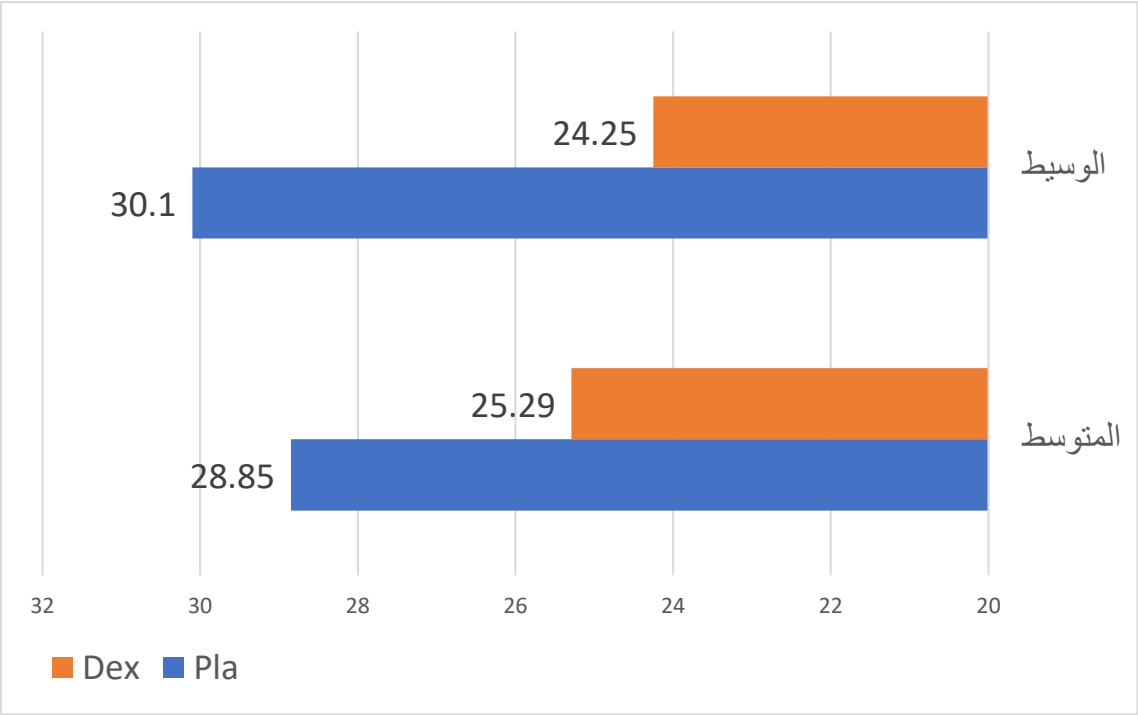
.. وهو يتفق مع كون الأكسجة تتحسن مع انخفاض الشنت، وتحول الدم من الرئة غير المهواة إلى الرئة المهواة.

26 خلاصة الزمن الثاني OLV 10 min

يُشير تحليل حجم التأثير إلى أن ديكسميديتوميدين له تأثير كبير على تقليل نسبة الشنت (Qs/Qt) بشكل واضح (ذو دلالة إحصائية) خلال تهوية رئة واحدة. هذا يشير إلى أن ديكسميديتوميدين قد يلعب دورًا هامًا في تحسين مطابقة التهوية/التروية والأكسجة لدى المرضى الذين يخضعون لهذا الإجراء. وعلى علاقة الشنت بتحسن الأكسجين وإن لم يشكل فرق مهم احصائي



الشكل 21: تمثيل بياني يظهر عدم وجود فروق احصائية بين متوسطات المتغيرات HR,MAP, PO2, PeaK P بين مجموعتي الدراسة



الشكل 22: التمثيل البياني لمتغير Qs/Qt يظهر الفرق بين المتوسطات للمجموعتين

الزمن الثالث
(T3 OLV 60)

المقدمة

تمثل هذه المرحلة الزمنية الثالثة (بعد 60 دقيقة من التهوية الرئوية الأحادية) نقطة قياس هامة في دراستنا لتقييم تأثير دواء الديكسميديتوميدين على المتغيرات الفسيولوجية المرتبطة بنقص الأكسجة والتهوية الرئوية.

27 المنهجية

تم قياس المتغيرات الفسيولوجية التالية بعد 60 دقيقة من التهوية الرئوية الأحادية:

- معدل ضربات القلب (HR OLV **60**min)
- متوسط ضغط الدم الشرياني (MAP OLV **60**min)
- الضغط الجزئي للأكسجين في الدم الشرياني (PO**2** OLV **60**min)
- نسبة الشنت الرئوية (Qs/Qt OLV **60**min)
- ذروة ضغط مجرى الهواء (Peak P OLV **60**min)

27.1 تحليل البيانات

28 اختبارات التوزيع الطبيعي وتجانس التباين T3 OLV 60min

28.1اختبارات طبيعية التوزيع:

- **النتائج**: تُظهر نتائج اختباري Kolmogorov-Smirnov و Shapiro-Wilk أن معظم المتغيرات **لا تتبع التوزيع الطبيعي** في كلتا المجموعتين.
  - الاستثناء الوحيد هو متغير MAP OLV **60** min في مجموعة Dex، حيث تشير نتائج الاختبارات إلى اتباعه التوزيع الطبيعي.
- **PPLOT**: تُستخدم الرسوم البيانية الاحتمالية (PPLOT) لتقييم طبيعية التوزيع بصريًا.

28.2اختبارتجانس التباين:

- **اختبارLevene**: تُظهر نتائج اختبار Levene أن تباين البيانات متجانس بين المجموعتين لجميع المتغيرات باستثناء **MAP** OLV **60** min.
- تجانس التباين: تباين البيانات متجانس بين المجموعتين لمعظم المتغيرات، باستثناء MAP OLV **60** min.

29 الإحصائيات الوصفية

يُقدم الجدول وصفًا تفصيليًا لتوزيع البيانات لكل متغير فسيولوجي تم قياسه في مجموعتين من المرضى: مجموعة تناولت دواءً وهميًا (Placebo) ومجموعة تناولت دواءً يُدعى Dex. بالإضافة إلى ذلك، يقدم الجدول تقديرات للوسط الحسابي باستخدام طرق تقدير قوية.

جدول 18: الإحصاءات الوصفية وتقديرات الوسط القوية T3 OLV 60min

75th	50th (Median)	25th	مُقدّر Hampel	مُقدّر Huber	حد الثقة الأدنى (95%)	حد الثقة الأعلى (95%)	الحد الأقصى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	الوسيط	المتوسط	المجموعة	المتغير
125	118	108	118	118	115.03	122.66	164	83	1.92	17.36	118.39	118.84	Pla	HR
125	114	103	113	114	110.83	119.49	189	77	2.18	19.70	114.16	115.16	Dex	
86	72	66	75	74	72.35	77.73	104	47	1.35	12.25	71.92	75.04	Pla	MAP
78	72	67	72	72	70.55	75.01	99	53	1.12	10.16	72.45	72.78	Dex	
237	195	179	202	201	193.97	215.98	301	93	5.53	50.07	194.75	204.98	Pla	PO2
271	223	190	229	228	215.12	236.18	294	93	5.29	47.91	223.20	225.65	Dex	
28	27	26	27	27	25.83	27.24	30	12	0.35	3.20	27.40	26.53	Pla	Qs/Qt
25	23	23	24	24	23.20	24.21	29	16	0.26	2.31	23.20	23.70	Dex	
24	18	16	19	19	19.00	21.13	30	13	0.54	4.85	18.00	20.06	Pla	Peak
19	17	14	17	17	16.19	18.47	30	3	0.57	5.18	17.00	17.33	Dex	

30 نتائج تحليل المتغيرات عند نقطة القياس الزمنية الثالثة (T3 OLV 60min)

في نقطة القياس الزمنية الثالثة، بعد 60 دقيقة من بدء تهوية الرئة الواحدة (OLV)،

30.1الاختبارات والتحاليل الإحصائية المستخدمة:

- اختبار T-test للمجموعات المستقلة P OLV **60** min:
- اختبار Mann-Whitney OLV **60** min
- تحليل التباين أحادي الاتجاه (ONE-WAY ANOVA) OLV **60** min

30.2مقاييس حجم التأثير:

- Cohen's d
- Hedges' correction
- Glass's delta

أظهرت التحليلات الإحصائية فروقًا معنوية بين مجموعة الديكسميديتوميدين ومجموعة الدواء الوهمي في بعض

المتغيرات الفسيولوجية الرئيسية.

30.3المتغيرات التي أظهرت فروقًا معنوية:

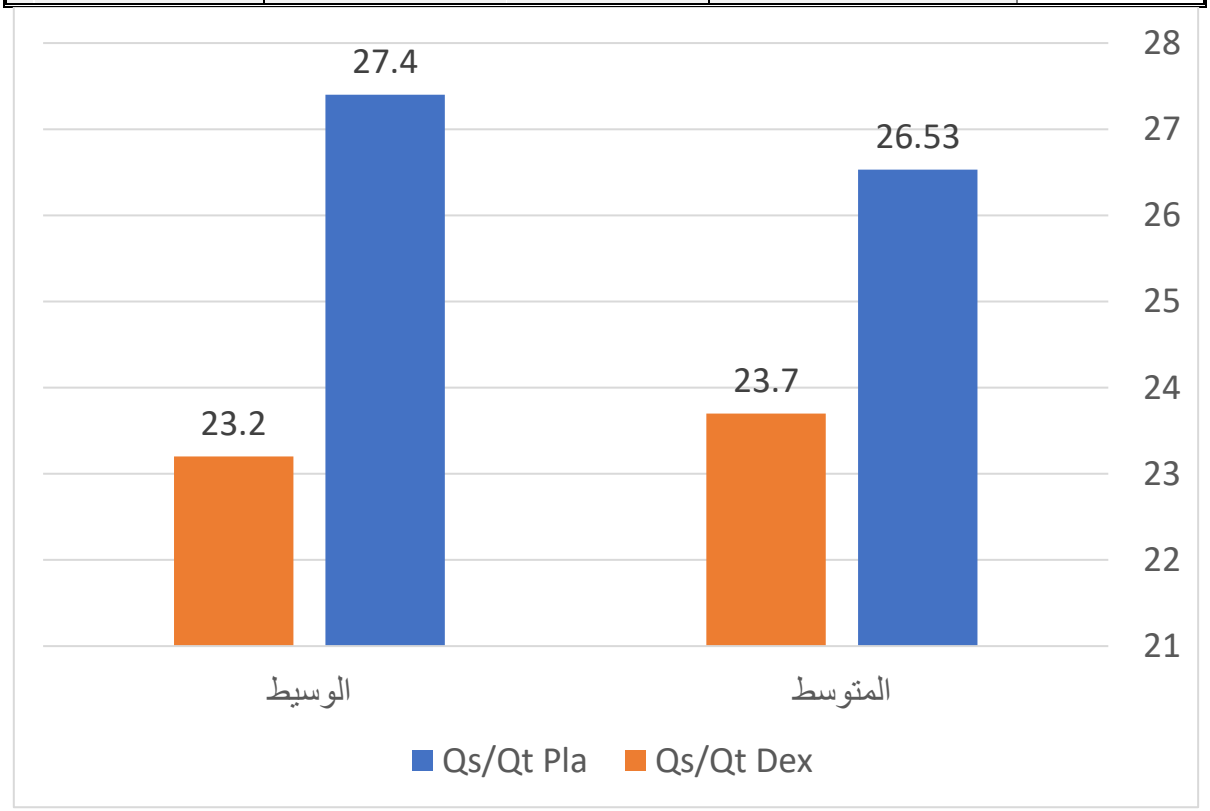
30.4 Qs/Qt OLV 60 min:

الشنت الرئوي (Qs/Qt): انخفاض معنوي

- أظهرت جميع الاختبارات الإحصائية (T-test، Mann-Whitney U، ANOVA) انخفاضًا معنويًا في نسبة الشنت الرئوي Qs/Qt في مجموعة ديكسميديتوميدين مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي Qs/Qt OLV **60** min (**$p < 0.001$**):.
- حجم التأثير كان كبيرًا (Cohen's d = **1.014**).
- أي أن ديكسميديتوميدين ساهم في تقليل نسبة الدم غير المؤكسج العابر للرئتين خلال OLV.

جدول 19 : التحليلات الإحصائية المجراة في الزمن OLV 60min T3 للمجموعتين

قيمة p ONE-WAY ANOVA	قيمة p (Mann-Whitney U)	Mann-Whitney U	Cohen's d	قيمة p (T-test)	المتغير
0.206	0.091	2848	0.198	0.206	HR OLV 60 min
0.201	0.43	3122	0.201	0.201	MAP OLV 60 min
0.008	0.006	2533	0.422-	0.008	PO2 OLV 60 min
0.000	0.000	1205	1.014	0.000	Qs/Qt OLV 60 min
0.001	0.002	2439.5	0.545	0.001	Peak P OLV 60 min

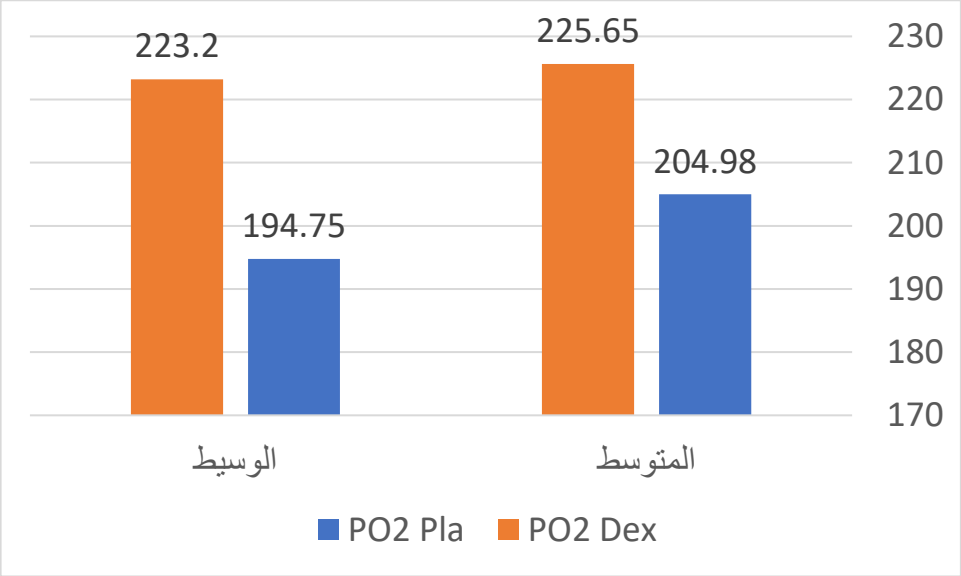


الشكل 23: Qs/Qt OLV 60 min

30.5 PO2 OLV 60 min:

الضغط الجزئي للأكسجين (PO2): ارتفاع معنوي

- أظهرت الاختبارات الإحصائية الثلاثة ارتفاعًا معنويًا في الضغط الجزئي للأكسجين PO2 في مجموعة ديكسميديتوميدين مقارنة بالدواء الوهمي PO2 OLV 60 min (p = **0.008**)
- حجم التأثير كان متوسطًا (Cohen's d = -**0.422**).
- يدل هذا على تحسن مستوى الأكسجين في الدم بفضل تأثير ديكسميديتوميدين.

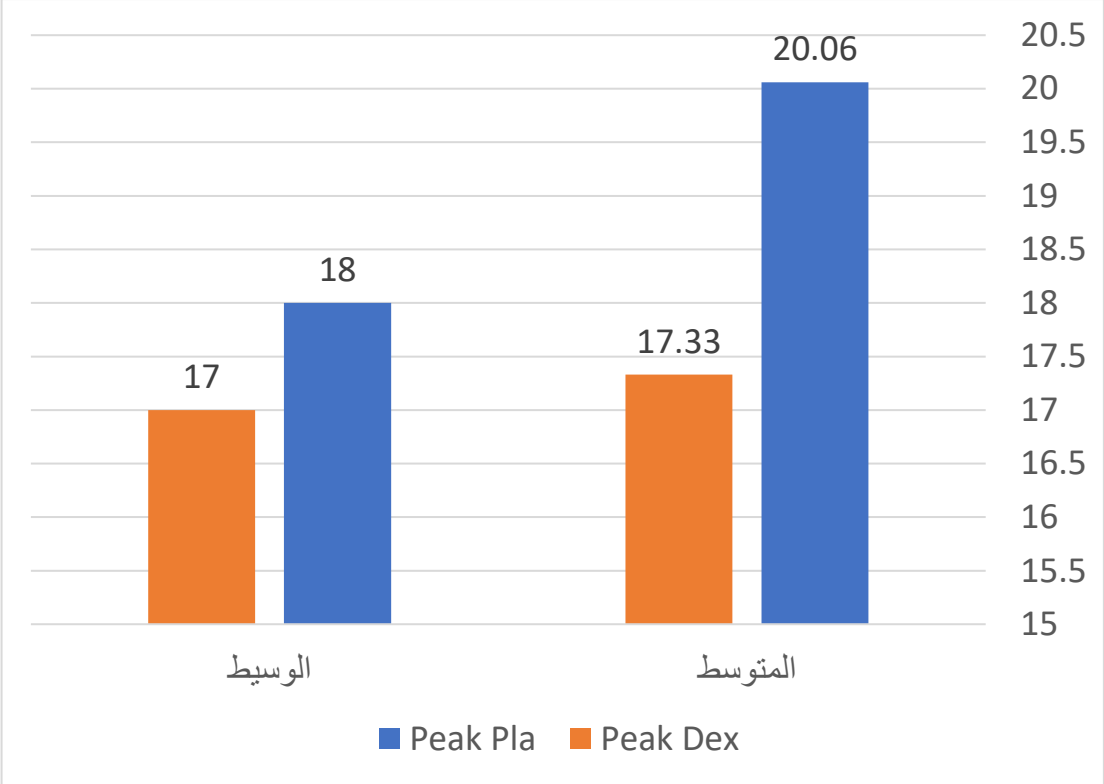


الشكل 24: PO2 OLV 60 min:

30.6 Peak P OLV 60 min

ذروة ضغط مجرى الهواء (Peak P): انخفاض معنوي

- أظهرت الاختبارات الإحصائية الثلاثة انخفاضًا معنويًا في ذروة ضغط مجرى الهواء Peak P في مجموعة ديكسميديتوميدين مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي o (p = **0.001**) Peak P OLV **60** min.
- حجم التأثير كان متوسطًا (Cohen's d = **0.545**).
- يشير هذا الانخفاض إلى أن ديكسميديتوميدين ساهم في تقليل جهد التنفس المطلوب.



الشكل 25: Peak P OLV 60 min

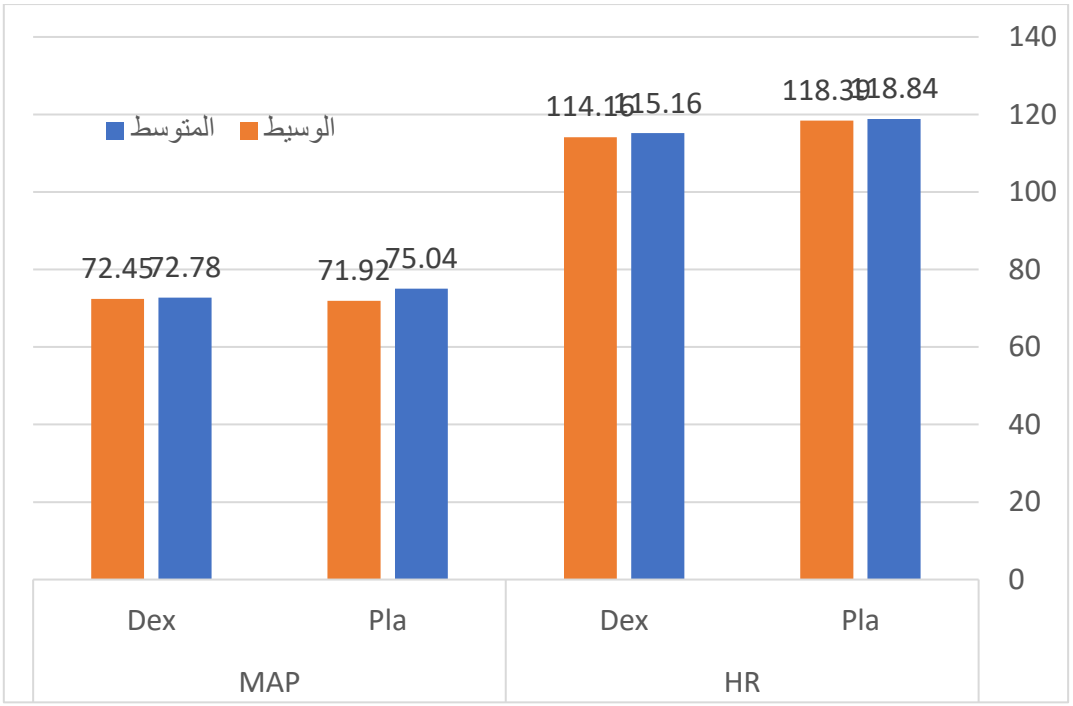
30.7 المتغيرات التي لم تظهر فروقًا معنوية:

30.8 HR OLV 60 min

- **معدل ضربات القلب (HR):** لم يتم الكشف عن فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في معدل ضربات القلب HR OLV **60** min ($p > 0.05$).

30.9 MAP OLV 60 min

- **متوسط ضغط الدم الشرياني (MAP):** لم يتم العثور على فروق معنوية بين المجموعتين في متوسط ضغط الدم الشرياني MAP OLV **60** min ($p > 0.05$).



الشكل 26: المتغيرات التي لم تظهر فروقًا معنوية 2.1 MAP OLV 60 min و HR OLV 60 min

30.10 ملخص النتائج:

- أكدت نتائج الاختبارات الإحصائية الثلاثة T-test، Mann-Whitney U، ANOVA بشكل متسق التأثير المعنوي لديكسميديتوميدين على Qs/Qt، PO2، و Peak P عند نقطة القياس T3 OLV 60min.

أي: Peak P OLV 60 min ، PO2 OLV 60 min ، Qs/Qt OLV 60 min .

- يشير حجم التأثير المتوسط إلى الكبير في PO2 و Qs/Qt و Peak P إلى أهمية هذه الفروق من الناحية العملية.

- لم يؤثر ديكسميديتوميدين بشكل كبير على معدل ضربات القلب ومتوسط ضغط الدم الشرياني في هذه المرحلة الزمنية.

أي: HR OLV 60 min، MAP OLV 60 min.

تتوافق النتائج عند نقطة القياس الزمنية الثالثة مع الفرضية الرئيسية للدراسة، حيث تشير إلى أن ديكسميديتوميدين يُحسّن بشكل ملحوظ من الأكسجة، ويقلل من الشنت الرئوي، ويقلل من جهد التنفس خلال تهوية الرئة الواحدة بعد 60 دقيقة من بدء التهوية الأحادية (عزل الرئة).

31 تحليل الارتباط Correlations

: تحديد العلاقات الخطية بين المتغيرات الفسيولوجية التالية عند نقطة القياس T3 OLV 60 min:

31.1 العلاقة بين PO2 OLV 60 min و Qs/Qt OLV 60 min:

- علاقة سلبية معنوية ($r = -0.314, p < 0.01$).
- **التفسير**: كلما انخفضت نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt)، ازداد الضغط الجزئي للأكسجين (PO2)، والعكس صحيح. يشير هذا إلى أن تحسن الأكسجة ارتفاع PO2 مرتبط بانخفاض الشنت الرئوي.

31.2 العلاقة بين PO2 OLV 60 min و Peak P OLV 60 min:

- علاقة سلبية معنوية ($r = -0.268, p < 0.01$).
- **التفسير**: كلما ازداد الضغط الجزئي للأكسجين (PO2)، انخفضت ذروة ضغط مجرى الهواء (Peak P)، والعكس صحيح. يشير هذا إلى أن تحسن الأكسجة (ارتفاع PO2) مرتبط بانخفاض جهد التنفس (انخفاض Peak P.

31.3 العلاقة بين Qs/Qt OLV 60 min و Peak P OLV 60 min:

- علاقة إيجابية معنوية ($r = 0.221, p < 0.01$).
- **التفسير**: كلما انخفضت نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt)، انخفضت ذروة ضغط مجرى الهواء (Peak P)، والعكس صحيح. يشير هذا إلى أن انخفاض الشنت الرئوي مرتبط بانخفاض جهد التنفس انخفاض Peak P.

تُشير نتائج الزمن الثالث للتجربة إلى أن دواء الديكسميديتوميدين له تأثير إيجابي على تقبض الأوعية الناتج عن نقص الأكسجة.

- أدى الدواء إلى خفض قيم الشنت الرئوي (Qs/Qt) وتحسين نقل الأكسجين وضغوط الأكسجين (PO2) بشكل عام.
- نتج عن ذلك تقليل الحاجة إلى ضغوط مرتفعة (Peak P) من التهوية الألية داخل الرئة المهواة.

تُدعم فرضية تأثير الديكسميديتوميدين الإيجابي على تقبض الأوعية الناتج عن نقص الأكسجة من خلال نتائج الزمن الثالث للتجربة.

- يُساهم الدواء في تحسين كفاءة تبادل الغازات في الرئتين وتقليل جهد التنفس.

الزمن الرابع

(T4 ReTLV)

32 اختبارات التوزيع الطبيعي و تجانس التباين T4 ReTLV

جدول 20 اختبارات التوزيع الطبيعي وتجانس التباين T4 ReTLV

المتغير	المجموعة	Kolmogorov-Smirnov (Sig.)	Shapiro-Wilk (Sig.)	Levene (Sig.)	Q-Q طبيعية التوزيع	طبيعية التوزيع و تجانس التباين
HR ReTLV	Pla	043.0	005.0	0.004	غير طبيعي	غير طبيعي و غير متجانس
	Dex	075.0	039.0			
MAP ReTLV	Pla	2.0	093.0	0.062	طبيعي	طبيعي و غير متجانس
	Dex	2.0	256.0			
PO2 ReTLV	Pla	001.0	001.0	0.855	غير طبيعي	غير طبيعي و متجانس
	Dex	2.0	178.0		طبيعي	طبيعي و متجانس
Qs/Qt ReTLV	Pla	0.000	0.000	0.006	غير طبيعي	غير طبيعي و غير متجانس
	Dex	0.000	0.000			
Peak P ReTLV	Pla	0.000	0.000	0.974	غير طبيعي	غير طبيعي و متجانس
	Dex	0.000	0.000			

- HR ReTLV معدل ضربات القلب: أظهرت الاختبارات أن توزيع هذا المتغير غير طبيعي في كلتا المجموعتين. والتباين غير متجانس بين المجموعتين.
- MAP ReTLV (متوسط ضغط الدم الشرياني: أظهرت اختبارات أن توزيع هذا المتغير طبيعي في كلتا المجموعتين. والتباين غير متجانس بين المجموعتين.
- PO2 ReTLV (ضغط الأكسجين الجزئي: أظهرت اختبارات أن توزيع هذا المتغير غير طبيعي في مجموعة Placebo ولكنه طبيعي في مجموعة Dex. والتباين متجانس بين المجموعتين.
- Qs/Qt ReTLV (نسبة الشنت: أظهرت الاختبارات أن توزيع هذا المتغير غير طبيعي في كلتا المجموعتين. والتباين غير متجانس بين المجموعتين.
- Peak P ReTLV (ذروة الضغط: أظهرت الاختبارات أن توزيع هذا المتغير غير طبيعي في كلتا المجموعتين. والتباين متجانس بين المجموعتين.

33 الإحصائيات الوصفية T4 ReTLV

جدول 21: الإحصائيات الوصفية و مقاييس الموقع T4 ReTLV

75th	50th (Median)	25th	مُقدّر Hampel	مُقدّر Huber	حد الثقة الأدنى (95%)	حد الثقة الأعلى (95%)	الحد الأقصى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	الوسيط	المتوسط	المجموعة	المتغير
124	112	103	113	113	111.60	118.09	158	90	1.63	14.77	112.00	114.85	Pla	HR
118	112	105	112	112	109.57	114.56	146	85	1.25	11.35	111.75	112.07	Dex	
88	77	69	78	78	75.58	80.67	110	56	1.28	11.59	77.13	78.13	Pla	MAP
82	77	68	76	76	73.39	77.83	101	56	1.12	10.11	77.33	75.61	Dex	
325	291	277	297	297	295.46	311.64	393	230	4.07	36.81	291.35	303.55	Pla	PO2
337	315	289	314	314	308.12	324.92	426	230	4.22	38.23	314.80	316.52	Dex	
20	13	11	14	14	14.10	16.19	24	10	0.53	4.76	12.60	15.14	Pla	Qs/Qt
19	10	9	10	11	12.69	15.06	24	8	0.60	5.39	10.25	13.87	Dex	
20	16	14	16	16	16.10	18.27	30	3	0.55	4.95	16.00	17.18	Pla	Peak P
19	16	14	16	16	16.43	18.55	30	12	0.53	4.83	15.50	17.49	Dex	

34 نتائج تحليل المتغيرات عند نقطة القياس الزمنية الرابعة T4 ReTLV

في نقطة القياس الزمنية الرابعة، بعد 20 دقيقة من العودة إلى تهوية الرئتين (ReTLV)، أظهرت التحليلات الإحصائية النتائج التالية:

34.1معدل ضربات القلب (HR ReTLV): لا يوجد فرق معنوي

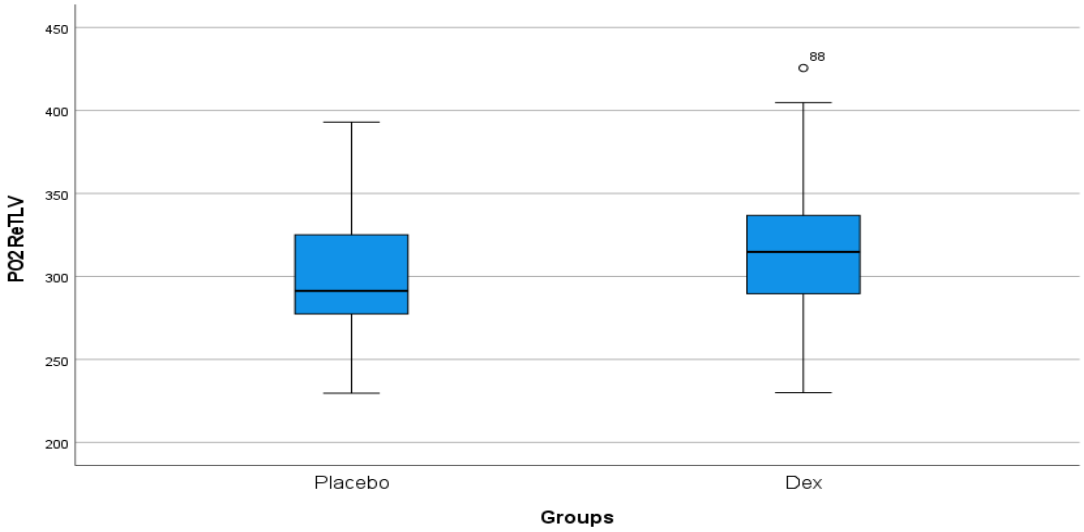
- اختبار T-test: لم يُظهر فرقًا معنويًا بين المجموعتين (p = **0.178**).
- اختبار Mann-Whitney U: لم يُظهر فرقًا معنويًا في التوزيع بين المجموعتين (p = **0.454**). وهو الأهم.
- تحليل التباين الأحادي (ANOVA): لم يُظهر فرقًا معنويًا في المتوسط بين المجموعتين (p = **0.178**).
- الخلاصة: لا يوجد دليل إحصائي على وجود تأثير لديكسميديتوميدين على معدل ضربات القلب بعد العودة إلى تهوية الرئتين.

34.2متوسط ضغط الدم الشرياني (MAP ReTLV): لا يوجد فرق معنوي

- اختبار T-test: لم يُظهر فرقًا معنويًا بين المجموعتين (p = **0.140**).
- اختبار Mann-Whitney U: لم يُظهر فرقًا معنويًا في التوزيع بين المجموعتين (p = **0.179**).
- تحليل التباين الأحادي (ANOVA): لم يُظهر فرقًا معنويًا في المتوسط بين المجموعتين (p = **0.140**).
- **الخلاصة:** لا يوجد دليل إحصائي على وجود تأثير لديكسميديتوميدين على متوسط ضغط الدم الشرياني بعد العودة إلى تهوية الرئتين.

34.3الضغط الجزئي للأكسجين (PO2 ReTLV): ارتفاع معنوي في مجموعة Dex

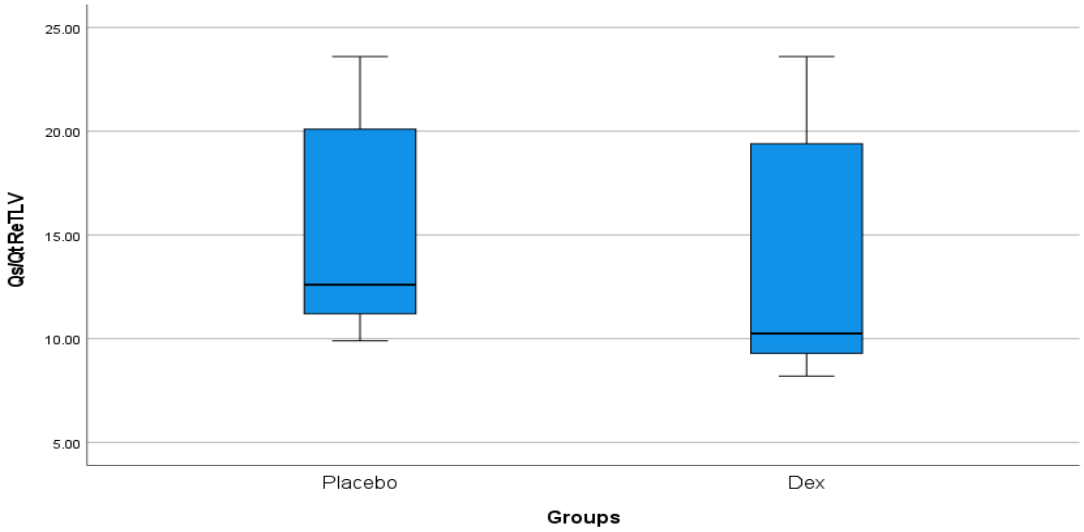
- اختبار T-test: أظهر فرقًا معنويًا بين المجموعتين (p = **0.028**)، مع ارتفاع متوسط PO2 في مجموعة Dex (حجم تأثير متوسط: Cohen's d = **-0.346**).



- اختبار Mann-Whitney U: أظهر فرقًا معنويًا في التوزيع بين المجموعتين (p = **0.013**)، مع قيمة Z سالبة تشير إلى ارتفاع توزيع **PO2** في مجموعة Dex.
- تحليل التباين الأحادي (ANOVA): أظهر فرقًا معنويًا في المتوسط بين المجموعتين (p = **0.028**).
- **الخلاصة:** تدعم الاختبارات الإحصائية الثلاثة وجود فرق معنوي، يشير إلى أن ديكسميديتوميدين يساهم في ارتفاع الضغط الجزئي للأكسجين حتى بعد العودة إلى تهوية الرئتين. ويشير حجم التأثير المتوسط إلى أن الفرق في **PO2** بين المجموعتين، يمثل تحسنًا ذو أهمية عملية معتدلة في الأكسجة بفضل ديكسميديتوميدين.

34.4نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt ReTLV): انخفاض معنوي في مجموعة Dex

اختبار Mann-Whitney U: (الأكثر حساسية للبيانات غير الطبيعية) أظهر فرقًا ذا دلالة إحصائية عالية في التوزيع بين المجموعتين (p = **0.000**)، مع قيمة Z سالبة تشير إلى انخفاض توزيع Qs/Qt في مجموعة Dex. مما يشير إلى أن ديكسميديتوميدين ساهم في انخفاض نسبة الشنت الرئوي حتى بعد العودة إلى تهوية الرئتين.



- **ذروة ضغط مجرى الهواء (Peak P ReTLV): لا يوجد فرق معنوي**

اختبار T-test: (p = **0.690**). اختبار Mann-Whitney U: (p = **0.786**). (ANOVA): (p = **0.690**). لا يوجد دليل إحصائي على وجود تأثير لديكسميديتوميدين على ذروة ضغط مجرى الهواء بعد العودة إلى تهوية الرئتين.

ملخص النتائج الرئيسية للزمن الرابع (T4 ReTLV):

المتغير	T-test قيمة p	Cohen's d (T-test)	Mann-Whitney قيمة U p	ANOVA قيمة p	الاستنتاج
معدل ضربات القلب (HR)			454.0		لا يوجد تأثير معنوي
ضغط الدم الوسطي (MAP)	140.0	231.0	179.0	140.0	لا يوجد تأثير معنوي
ضغط الأكسجين (PO2)	*028.0	0.346-	*013.0	*028.0	ارتفاع معنوي في مجموعة Dex
نسبة الشنت (Qs/Qt)			**000.0		انخفاض معنوي في مجموعة Dex
ذروة الضغط (Peak P)	690.0		786.0	690.0	لا يوجد تأثير معنوي

في نقطة القياس الزمنية الرابعة بعد العودة إلى تهوية الرئتين، استمر ديكسميديتوميدين في إظهار تأثير إيجابي على الأكسجة (PO2) وتقليل الشنت الرئوي (Qs/Qt)،

لم تظهر فروق معنوية في معدل ضربات القلب، أو ضغط الدم، أو ذروة ضغط مجرى الهواء بين المجموعتين في هذه المرحلة الزمنية.

35 ملخص تحليل البيانات و النتائج أزمنة التجربة

35.1 خط الأساس (BL) و الزمن الأول (T1 TLV 10)

أظهرت نتائج تحليل خط الأساس عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي Placebo و Dex في أي من المتغيرات المدروسة (PaCO2, HR BL, MAP BL, Qs/Qt BL). (HR TLV10min, MAP TLV10min, PO2 TLV10min, Qs/Qt TLV10min, Peak P TLV10min, PEEP TLV10min).

35.2 الزمن الثاني (T2 OLV 10)

أظهر تحليل الزمن الثاني فروقًا ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في:

- **نسبة الشنت (Qs/Qt OLV 10 min)**: انخفضت Qs/Qt في مجموعة Dex بشكل ملحوظ مقارنةً بمجموعة Placebo، مع حجم تأثير كبير (Cohen's d = **0.957**).

35.3 الزمن الثالث (T3 OLV 60)

أظهر تحليل الزمن الثالث فروقًا ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في:

- **ضغط الأكسجين الجزئي (PO2 OLV 60 min)**: كان PO2 أعلى في مجموعة Dex مقارنةً بمجموعة Placebo، مع حجم تأثير متوسط (Cohen's d = -**0.422**).
- **نسبة الشنت (Qs/Qt OLV 60 min)**: انخفضت Qs/Qt في مجموعة Dex مقارنةً بمجموعة Placebo، مع حجم تأثير كبير (Cohen's d = **1.014**).
- **ذروة ضغط مجرى الهواء (Peak P OLV 60 min)**: انخفض Peak P في مجموعة Dex مقارنةً بمجموعة Placebo، مع حجم تأثير متوسط (Cohen's d = **0.545**).

35.4 الزمن الرابع (T4 ReTLV)

أظهر تحليل الزمن الرابع فروقًا ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في:

- **ضغط الأكسجين الجزئي (PO2 ReTLV)**: كان PO2 أعلى في مجموعة Dex مقارنةً بمجموعة Placebo.
- نسبة الشنت (Qs/Qt ReTLV): انخفضت Qs/Qt في مجموعة Dex مقارنةً بمجموعة Placebo.

35.5الاستنتاجات

تدعم نتائج الدراسة فرضية أن ديكسميديتوميدين له تأثير إيجابي على HPV أثناء OLV، مما يؤدي إلى تحسين الأكسجة وتقليل جهد التنفس.

الفصل الرابع

تحليل المتغيرات GLM

36 تأثير الديكسميديتوميدين على معدل ضربات القلب القلب (HR) باستخدام النموذج الخطي العام (GLM)

36.1النتائج:

- **تأثير كبير للزمن:** كان هناك تغيير كبير في معدل ضربات القلب عبر الأوقات المختلفة للدراسة بغض النظر عن المجموعة ($p < 0.001$).
- **لا يوجد تفاعل كبير بين الزمن والمجموعات:** لم يكن هناك اختلاف كبير في *كيفية* تغير معدل ضربات القلب عبر الزمن بين مجموعتي العلاج الوهمي وديكسميديتوميدين ($p = 0.288$). بمعنى آخر، نمط التغير الزمني متشابه في المجموعتين.

النتائج الرئيسية النهائية:

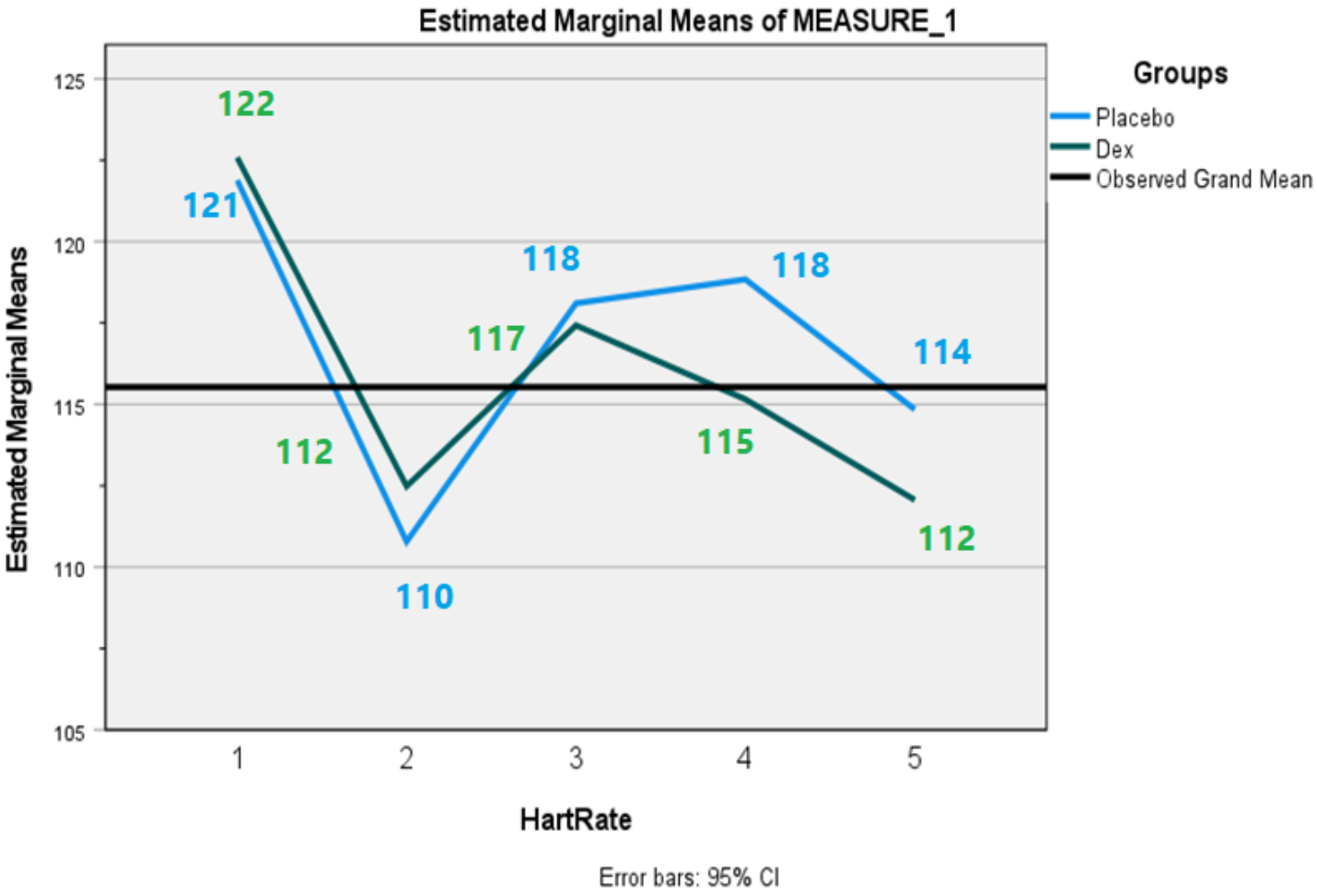
- تغير معدل ضربات القلب بشكل كبير عبر أوقات القياس المختلفة.
- لم يكن هناك فرق في نمط تغير معدل ضربات القلب بين مجموعة العلاج الوهمي ومجموعة ديكسميديتوميدين.
- لم يكن هناك فرق في متوسط معدل ضربات القلب بين المجموعتين بشكل عام.

ملخص مبسط:

بشكل عام، أظهر هذا التحليل أن معدل ضربات القلب يتغير خلال الدراسة، ولكن هذا التغير يحدث بنفس الطريقة تقريبًا في كلتا المجموعتين، مما يشير إلى أن ديكسميديتوميدين لم يؤثر بشكل كبير على معدل ضربات القلب في هذه الدراسة.

جدول 22: متوسط قيم معدل ضربات القلب في كل زمن مع الانحراف المعياري.

SD	HR ReTLV	SD	HR OLV 60	SD	HR OLV 10	SD	HR TLV 10	SD	HR BL	مجموعة العلاج
14.76	114.8	17.35	118.8	18.87	118.1	22.8	110.7	53.5	121.8	Plac)
11.34	112.0	19.70	115.1	17.95	117.4	789.7	112.4	884.	122.5	(Dex)



الشكل 27 : التمثيل البياني لتغيرات معدل ضربات القلب حسب الزمن لكلا المجموعتين.

37 تأثير الديكسميديتوميدين على ضغط الدم الوسطي باستخدام النموذج الخطي العام (GLM)

1. **تغير ملحوظ في ضغط الدم عبر الزمن:** أظهر التحليل الإحصائي أن هناك **تغيرات كبيرة** في ضغط الدم الوسطي للأطفال خلال الدراسة، بغض النظر عما إذا كانوا قد تلقوا ديكسميديتوميدين أم العلاج الوهمي. هذا يعني أن ضغط الدم تغير خلال مراحل الدراسة المختلفة.

2. **نمط التغير متشابه بين المجموعتين:** على الرغم من وجود ميل طفيف نحو اختلاف بسيط قبل إجراء تعديلات إحصائية، إلا أن التحليل أظهر بشكل عام أن **نمط التغير** في ضغط الدم الوسطي عبر الزمن كان **متشابهًا** إلى حد كبير في كلتا المجموعتين (مجموعة الدواء الوهمي ومجموعة ديكسميديتوميدين). بمعنى آخر، لم يؤثر ديكسميديتوميدين بشكل كبير على *كيفية* تغير ضغط الدم مع مرور الوقت.

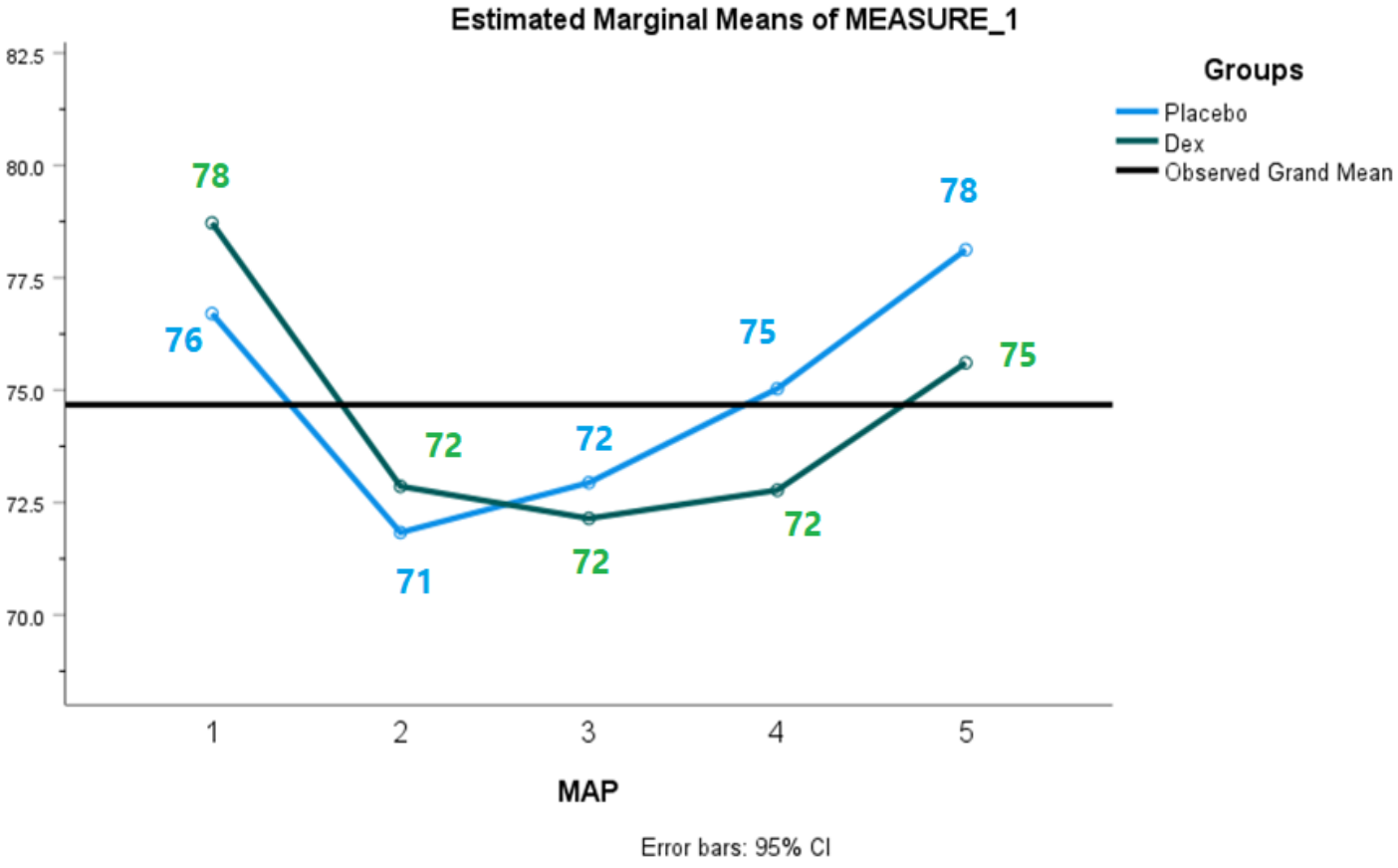
3. **لا يوجد فرق عام في متوسط ضغط الدم بين المجموعتين:** عند مقارنة متوسط ضغط الدم الوسطي بشكل عام بين المجموعتين (بأخذ المتوسط عبر جميع الأوقات)، **لم يكن هناك فرق يُعتد به إحصائيًا** بين مجموعة العلاج الوهمي ومجموعة ديكسميديتوميدين. يشير هذا إلى أن ديكسميديتوميدين لم يؤثر بشكل عام على متوسط ضغط الدم الوسطي.

ملخص التحليل:

بشكل عام، يشير هذا التحليل إلى أن ضغط الدم الوسطي يتغير خلال الدراسة (عبر الأوقات المختلفة)، ولكن **لا يوجد دليل قوي على أن ديكسميديتوميدين يسبب فرقًا كبيرًا في ضغط الدم الوسطي** مقارنة بالعلاج الوهمي. مجموعتا العلاج الوهمي وديكسميديتوميدين كانتا متشابهتين تقريبًا من حيث ضغط الدم الوسطي.

جدول 23: جدول 32: متوسط قيم الضغط الوسطي في كل زمن مع الانحراف المعياري.

SD	MAP ReTLV	SD	MAP OLV60	SD	MAP OLV10	SD	MAP TLV10	SD	MAP BL	مجموعة العلاج
11.59	78.13	12.24	75.04	13.56	72.94	9.85	71.8	10.29	76.7	Pla
10.10	75.61	10.15	72.78	11.40	72.15	10.18	72.8	10.75	78.7	Dex



الشكل 28: التمثيل البياني لتغيرات الضغط الوسطي حسب الزمن لكلا المجموعتين.

38 تأثير الديكسميديتوميدين على نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt) باستخدام النموذج الخطي العام (GLM)

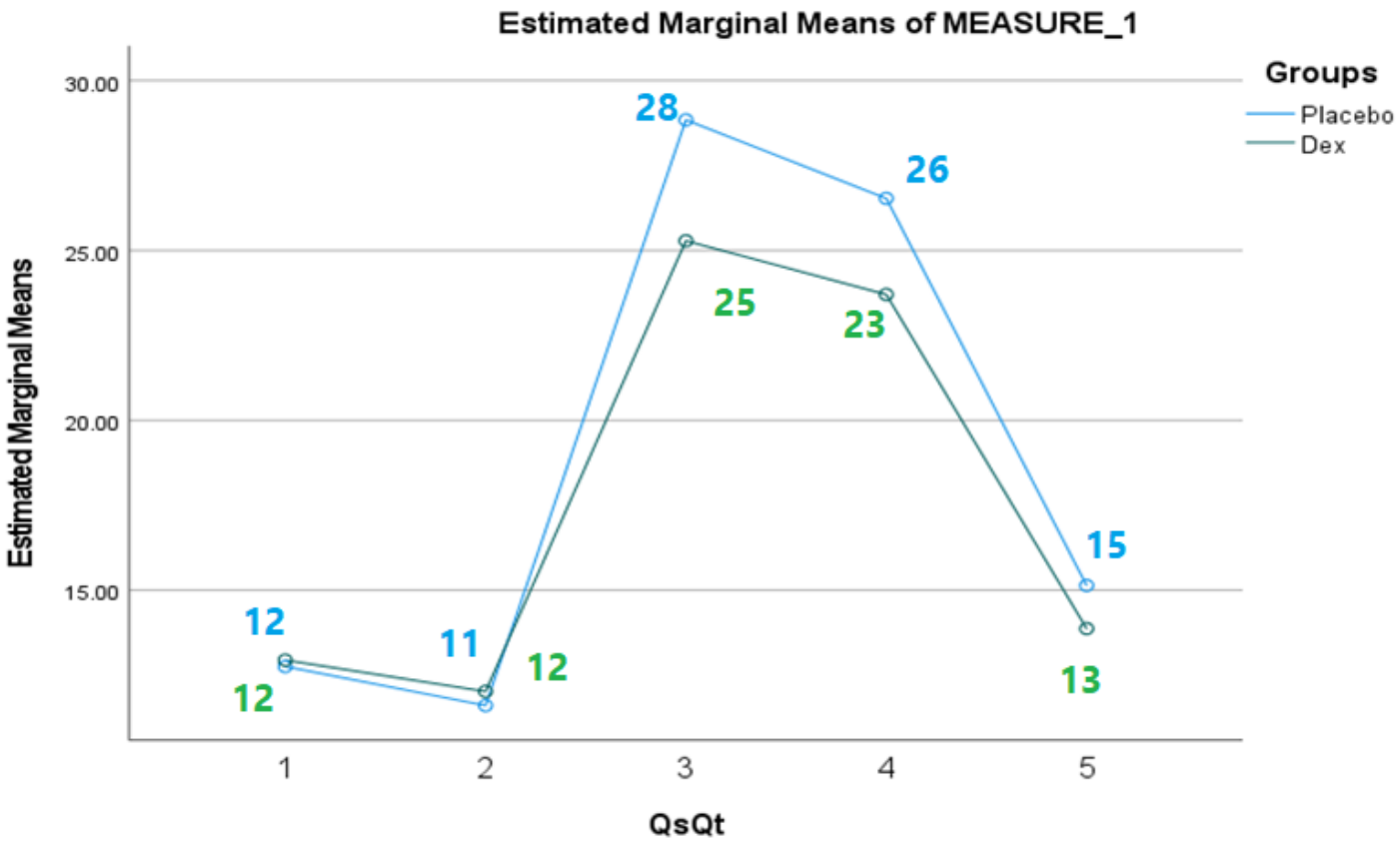
1. **تغير ملحوظ في الشنت الرئوي عبر الزمن:** أظهر التحليل الإحصائي أن نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt) **تغيرت بشكل كبير** خلال الدراسة، وذلك بغض النظر عما إذا كان الأطفال قد تلقوا ديكسميديتوميدين أو العلاج الوهمي. هذا يعني أن نسبة الشنت الرئوي لم تظل ثابتة، بل تغيرت خلال مراحل الدراسة المختلفة.
2. **اختلاف في نمط التغير بين المجموعتين:** الأهم من ذلك، أظهر التحليل أن **طريقة تغير** نسبة الشنت الرئوي عبر الزمن **كانت مختلفة بشكل كبير** بين مجموعة الأطفال الذين تلقوا ديكسميديتوميدين ومجموعة العلاج الوهمي. هذا يشير إلى أن ديكسميديتوميدين أثر على كيفية تغير الشنت الرئوي مع مرور الوقت.
3. **فرق عام في متوسط الشنت الرئوي بين المجموعتين:** بشكل عام، كان متوسط نسبة الشنت الرئوي **مختلفًا بشكل ملحوظ** بين مجموعة ديكسميديتوميدين ومجموعة العلاج الوهمي. تشير النتائج إلى أن المجموعة التي تلقت ديكسميديتوميدين كان لديها نسبة شنت رئوي **أقل** في المتوسط.

ملخص التحليل:

- أظهرت الدراسة أن نسبة الشنت الرئوي تتغير بشكل ملحوظ خلال التجربة.
- **يبدو أن ديكسميديتوميدين يساهم في خفض نسبة الشنت الرئوي.**
- **الأهم من ذلك، أن طريقة تغير نسبة الشنت الرئوي عبر الزمن تختلف بشكل واضح بين الأطفال الذين تلقوا ديكسميديتوميدين وأولئك الذين لم يتلقوه.** هذا يشير إلى أن ديكسميديتوميدين له تأثير حقيقي ومميز على الشنت الرئوي خلال تهوية الرئة الواحدة.

جدول 24 : متوسط قيم الشنت Qs/Qt في كل زمن مع الانحراف المعياري

SD	Qs/Qt ReTLV	SD	Qs/Qt OLV60	SD	Qs/Qt OLV10	SD	Qs/Qt TLV10	SD	Qs/Qt BL	المجموعة
76.4	15.14	3.20	26.53	433	28.84	3.18	11.60	1.25	12.75	(Placebo)
389.	13.87	3.28	23.70	3.12	25.28	3.46	12.02	1.65	12.94	(Dex)



الشكل 29: التمثيل البياني لتغيرات قيم الشنت Qs/Qt حسب الزمن لكلا المجموعتين

39 تأثير الديكسميديتوميدين على ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP) باستخدام النموذج الخطي العام (GLM)

1. **تغير ملحوظ في ضغط مجرى الهواء مع مرور الوقت:** أظهر التحليل الإحصائي أن ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP)، وهو مؤشر على صعوبة التنفس، **تغيرت بشكل كبير** خلال الدراسة. هذا التغير حدث في جميع الأطفال المشاركين، بغض النظر عما إذا كانوا قد تلقوا ديكسميديتوميدين أو العلاج الوهمي. ببساطة، هذا يعني أن ضغط مجرى الهواء لم يظل ثابتًا خلال التجربة، بل تغير بمرور الوقت.

2. **اختلاف في نمط تغير الضغط بين المجموعتين:** الأهم، أظهر التحليل أن **طريقة تغير** ذروة ضغط مجرى الهواء مع مرور الوقت **كانت مختلفة بشكل ملحوظ** بين مجموعة الأطفال الذين تلقوا ديكسميديتوميدين وأولئك الذين تلقوا العلاج الوهمي. هذا يشير إلى أن ديكسميديتوميدين أثر على *كيفية* تغير ضغط مجرى الهواء خلال التجربة.

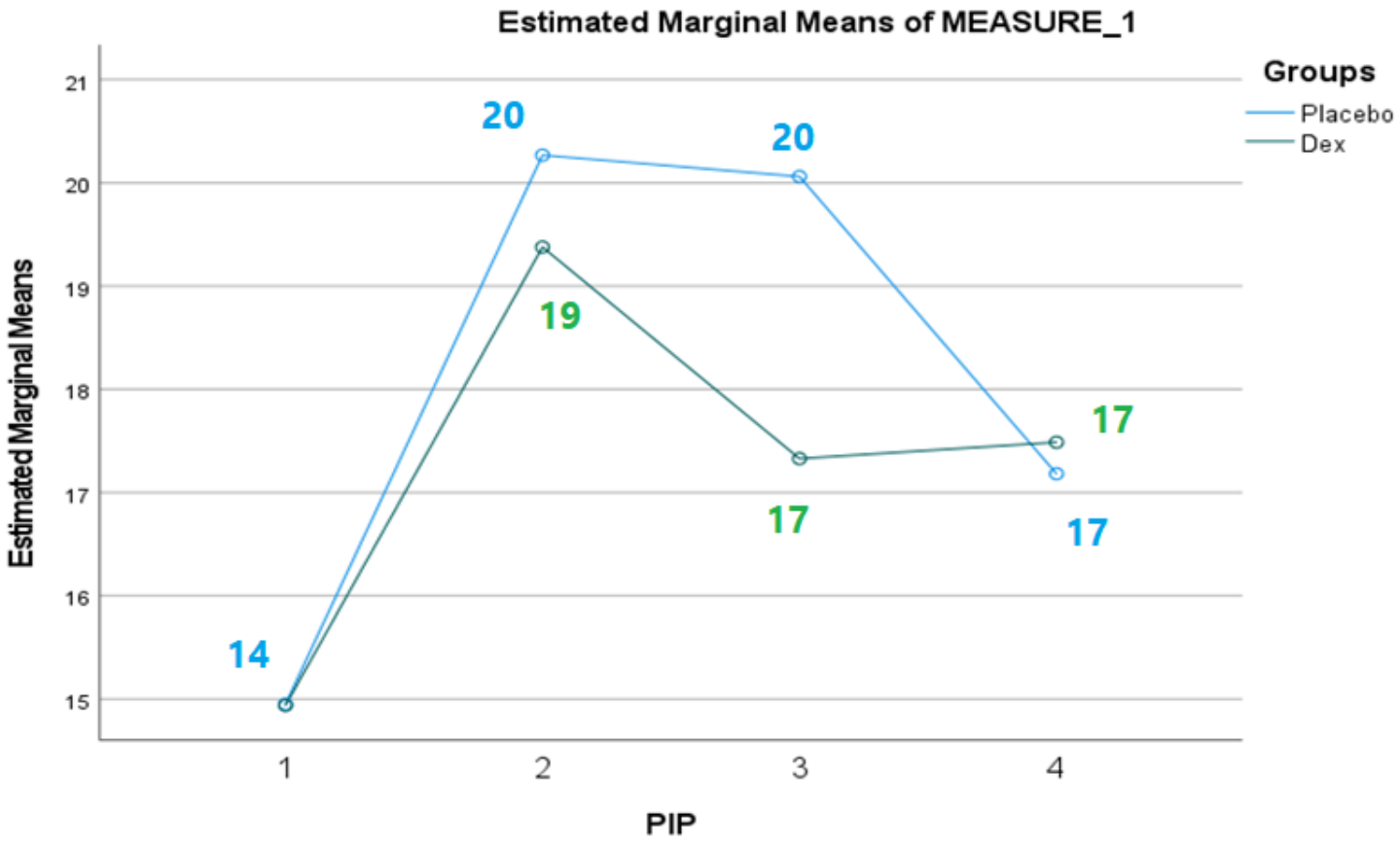
3. **فرق عام في متوسط ضغط مجرى الهواء بين المجموعتين:** بشكل عام، كان متوسط ذروة ضغط مجرى الهواء **مختلفًا بشكل ملحوظ** بين المجموعة التي تلقت ديكسميديتوميدين والمجموعة التي تلقت العلاج الوهمي. تشير النتائج إلى أن المجموعة التي تلقت ديكسميديتوميدين كان لديها ذروة ضغط مجرى هواء **أقل** في المتوسط. بمعنى آخر، الأطفال في مجموعة ديكسميديتوميدين احتاجوا ضغطًا أقل لدخول الهواء إلى رئتيهم.

ملخص التحليل:

- أظهرت الدراسة أن ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP) تتغير بشكل ملحوظ خلال التجربة.
- **يبدو أن ديكسميديتوميدين يساهم في خفض ذروة ضغط مجرى الهواء بشكل طفيف.**
- **الأهم، أن طريقة تغير ذروة ضغط مجرى الهواء عبر الزمن تختلف بين الأطفال الذين تلقوا ديكسميديتوميدين وأولئك الذين لم يتلقوه.** هذا يشير إلى أن ديكسميديتوميدين له تأثير حقيقي على جهد التنفس كما يتضح من PIP، وأن هذا التأثير يتغير خلال مراحل التجربة.

- جدول 25: متوسط قيم ضغط الذروة التنفسي (Peak P) في كل زمن مع الانحراف المعياري

SD	Peak P ReTLV	SD	Peak P OLV60	SD	Peak P OLV10	SD	Peak P TLV10	المجموعة
4.94	17.1	4.84	20.0	4.40	20.27	0.96	14.95	(Placebo)
4.83	17.4	5.17	17.3	4.25	19.38	0.77	14.94	(Dex)



الشكل 30: : التمثيل البياني لتغيرات ضغط الذروة التنفسي (Peak P) حسب الزمن لكلا المجموعتين

40 تأثير الديكسميديتوميدين على ضغط الأكسجين الجزئي (Po2) باستخدام النموذج الخطي العام (GLM)

1. **تغير ملحوظ في مستوى الأكسجين:** أظهر التحليل الإحصائي أن مستوى الأكسجين في الدم (Po2) **تغير بشكل ملحوظ** خلال الدراسة. هذا يعني أن مستوى الأكسجين لم يكن ثابتًا، بل ارتفع وانخفض خلال مراحل التجربة المختلفة لجميع الأطفال.

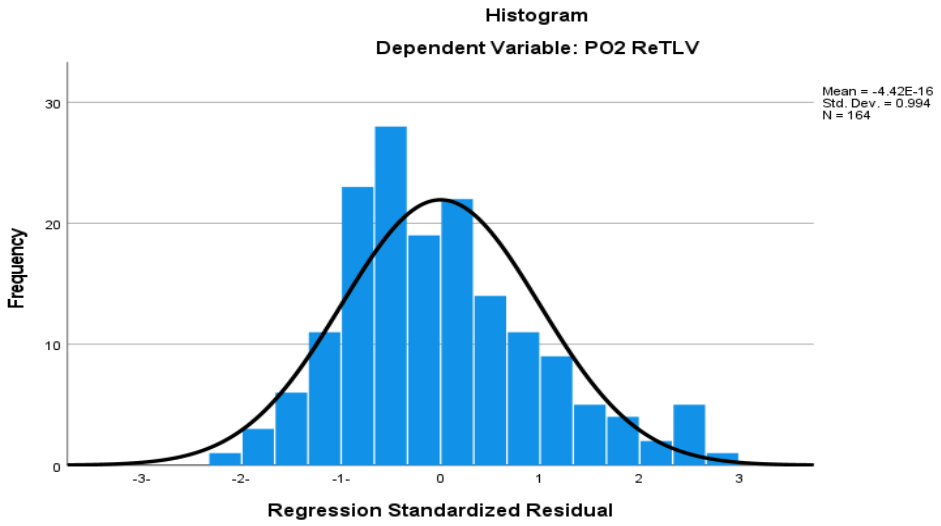
2. **اختلاف في كيفية تغير الأكسجين بين المجموعتين:** الأهم من ذلك، أظهر التحليل أن **طريقة تغير** مستوى الأكسجين مع مرور الوقت **كانت مختلفة** بين مجموعة الأطفال الذين تلقوا ديكسميديتوميدين وأولئك الذين تلقوا العلاج الوهمي. هذا يشير إلى أن ديكسميديتوميدين أثر على *كيفية* تغير مستوى الأكسجين خلال التجربة.

3. **فرق عام في متوسط مستوى الأكسجين بين المجموعتين:** بشكل عام، كان متوسط مستوى الأكسجين في الدم **مختلفًا بشكل ملحوظ** بين المجموعة التي تلقت ديكسميديتوميدين والمجموعة التي تلقت العلاج الوهمي. تشير النتائج إلى أن المجموعة التي تلقت ديكسميديتوميدين كان لديها مستوى أكسجين في الدم **أعلى** في المتوسط. بمعنى آخر، ديكسميديتوميدين ساهم في تحسين مستوى الأكسجين العام.

5. اطمئنان حول التحليل الإحصائي:

- **تجانس جيد للبيانات:** لحسن الحظ، أظهرت الاختبارات أن البيانات كانت متجانسة بين المجموعتين فيما يتعلق بمستوى الأكسجين. هذا يعزز من الثقة في النتائج.
- **تصحيحات للتحليل:** تم إجراء بعض التصحيحات الإحصائية للتأكد من دقة النتائج، وهذا يزيد من موثوقية التحليل.

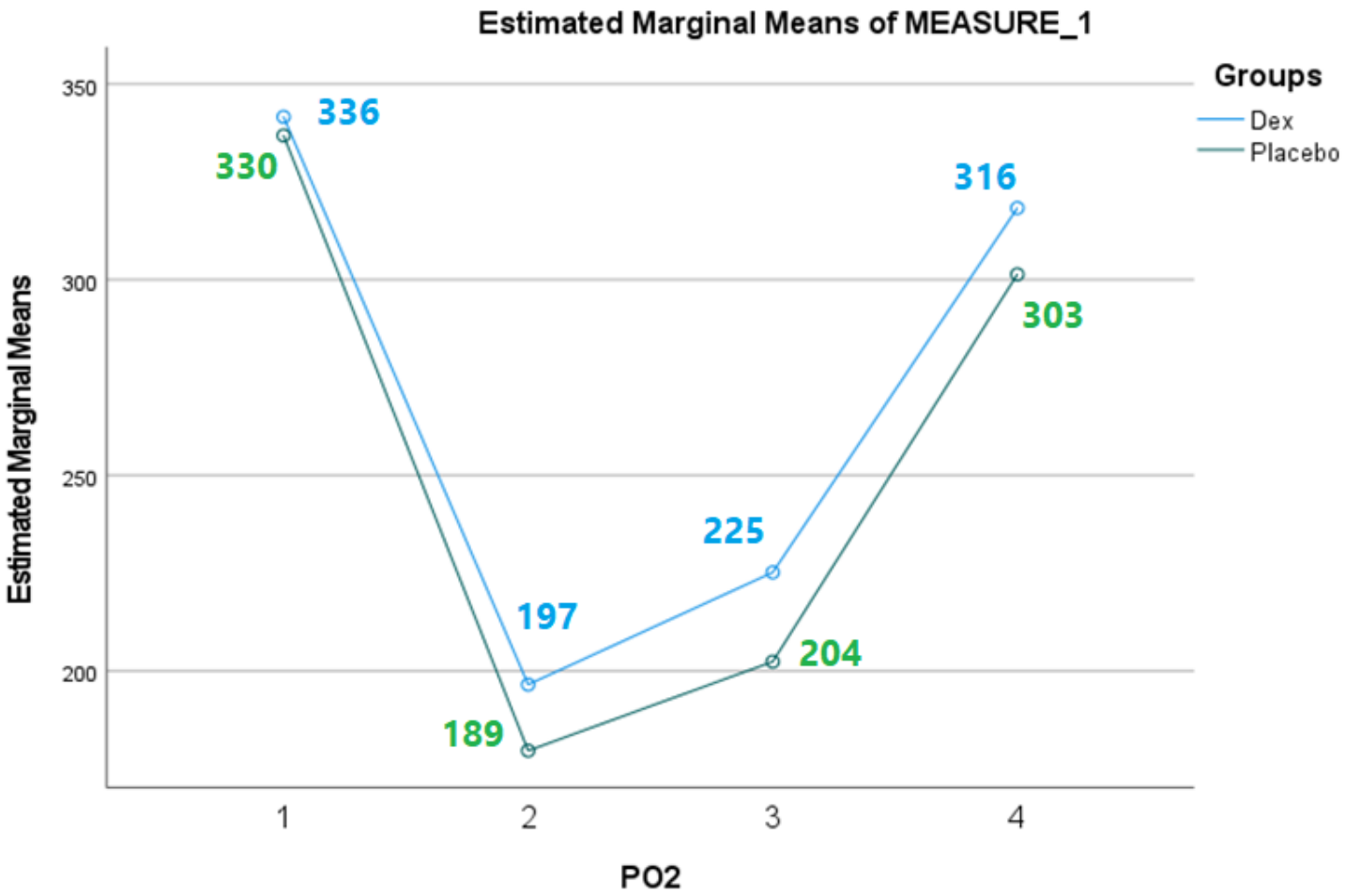
Po2 ReTLV		Po2 OLV60		Po2 OLV10		Po2 TLV10		Po2 BL		المجموعة
SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	
36.80	303.5	50.07	204.9	42.62	189.1	44.73	330.6	73.5	75.8	Place
38.22	316.5	47.90	225.6	46.60	197.0	47.26	336.2	12.5	75.4	Dex
										P



ملخص التحليل:

- أظهرت الدراسة أن مستوى الأكسجين في الدم يتغير بشكل ملحوظ خلال التجربة.
- **يبدو أن ديكسميديتوميدين يساهم في رفع مستوى الأكسجين في الدم.**
- **الأهم، أن طريقة تغير مستوى الأكسجين عبر الزمن تختلف بين الأطفال الذين تلقوا ديكسميديتوميدين وأولئك الذين لم يتلقوه.** هذا يشير إلى أن ديكسميديتوميدين له تأثير حقيقي ومميز على مستوى الأكسجين خلال تهوية الرئة الواحدة.

جدول 26: متوسط قيم ضغط الأكسجين الجزئي (Po2) في كل زمن مع الانحراف المعياري



الشكل 31: التمثيل البياني لتغيرات قيم ضغط الأكسجين الجزئي (Po2) حسب الزمن لكلا المجموعتين

نتائج الدراسات الإحصائية وتفسيرها

41 الاختلافات بين المجموعتين في النقاط الزمنية

41.1 الزمن الثاني (T2 OLV 10):

- انخفضت Qs/Qt بشكل ملحوظ في مجموعة Dex مقارنة بمجموعة Placebo.

41.2 الزمن الثالث (T3 OLV 60):

- ازداد PO2 في مجموعة Dex مقارنة بمجموعة Placebo.
- انخفضت Qs/Qt في مجموعة Dex مقارنة بمجموعة Placebo.
- انخفض Peak P في مجموعة Dex مقارنة بمجموعة Placebo.

41.3 الزمن الرابع (T4 ReTLV):

- ازداد PO2 في مجموعة Dex مقارنة بمجموعة Placebo.
- انخفضت Qs/Qt في مجموعة Dex مقارنة بمجموعة Placebo.

42 سلوك المتغيرات تبعًا للزمن والمجموعة

42.1 معدل ضربات القلب (HR)

42.1.1 تغيرات معدل ضربات القلب عبر الزمن:

تأثير رئيسي معنوي للزمن, ($p < 0.001$).تغير ملحوظ في معدل ضربات القلب عبر مراحل الدراسة وذلك تأثير طبيعي للتخدير وOLV.

42.1.2 الاختلافات بين المجموعتين

لا يوجد فرق معنوي بين المجموعتين ($p = 0.482$)، ديكسميديتوميدين لم يؤثر بشكل كبير على متوسط معدل ضربات القلب.

42.2 ضغط الدم الوسطي (MAP)

42.2.1 تغيرات ضغط الدم عبر الزمن

تأثير رئيسي معنوي للزمن ($p < 0.001$)، تغير ملحوظ في ضغط الدم الوسطي عبر مراحل الدراسة (تأثير طبيعي للتخدير وOLV).

42.2.2 الاختلافات بين المجموعتين

لا يوجد فرق معنوي شامل بين المجموعتين ($p = 0.712$)، ديكسميديتوميدين لم يؤثر بشكل كبير على متوسط ضغط الدم الوسطي.

42.3 ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP)

42.3.1 تغيرات PIP عبر الزمن

تأثير رئيسي معنوي للزمن ($p < 0.001$)، تغير ملحوظ في ذروة ضغط مجرى الهواء عبر مراحل الدراسة (تغير طبيعي لجهد التنفس).

42.3.2 الاختلافات بين المجموعتين

فرق معنوي شامل في PIP ($p = 0.030$)؛ تأثير تفاعل معنوي ($p = 0.003$)، مجموعة ديكسميديتوميدين احتاجت جهد تنفس أقل (PIP أقل). نمط تغير PIP عبر الزمن مختلف بين المجموعتين.

42.4 ضغط الأكسجين الجزئي (PO_2)

42.4.1 تغيرات PO2 عبر الزمن

تأثير رئيسي معنوي للزمن ($p < 0.001$)، تغير ملحوظ في مستوى الأكسجين عبر مراحل الدراسة (تغير طبيعي للأكسجة).

42.4.2 الاختلافات بين المجموعتين

فرق معنوي شامل في PO2 ($p = 0.004$)؛ تأثير تفاعل معنوي ($p = 0.024$)، مجموعة ديكسميديتوميدين لديها مستوى أكسجين أعلى. نمط تغير الأكسجين عبر الزمن مختلف بين المجموعتين، مع تحسن ملحوظ في المراحل المتأخرة

42.5 نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt)

42.5.1 تغيرات QS/QT عبر الزمن

تأثير رئيسي معنوي للزمن ($p < 0.001$)، تغير ملحوظ في نسبة الشنت الرئوي عبر مراحل الدراسة (تغير طبيعي للشنت الرئوي).

42.5.2 الاختلافات بين المجموعتين

فرق معنوي شامل في Qs/Qt ($p < 0.001$)؛ تأثير تفاعل معنوي كبير ($p < 0.001$)، مجموعة ديكسميديتوميدين لديها نسبة شنت رئوي أقل. نمط تغير الشنت الرئوي عبر الزمن مختلف بين المجموعتين، مع تأثير إيجابي مستمر.

43 مناقشة النتائج الاحصائية

- **تأثير معنوي للزمن:** جميع المتغيرات تغيرت مع الزمن بسبب التخدير وOLV.
- **تأثير ديكسميديتوميدين على HPV:** أظهر الدواء تأثيرًا إيجابيًا على HPV، مما انعكس في تحسن الأكسجة، وتقليل الشنت الرئوي، وجهد التنفس.
- **تأثير التفاعل المهم:** نمط تغير PIP، PO2، و Qs/Qt عبر الزمن اختلف بين المجموعتين، مما يشير إلى تأثير ديناميكي للدواء.
- **دعم الفرضية:** النتائج تدعم فرضية أن ديكسميديتوميدين يحسن النتائج الفسيولوجية خلال OLV.(تغير PIP، PO2، و Qs/Qt)

ملخص التحليل:

بشكل عام، أظهرت الدراسة أن ديكسميديتوميدين له تأثير إيجابي على الأكسجة والشنت الرئوي وجهد التنفس خلال تهوية الرئة الواحدة عند الأطفال، مع تغيرات ملحوظة عبر الزمن في جميع المتغيرات الفسيولوجية.

جدول 27: نتائج التجربة في جميع الأزمنة مع القيم الاحصائية

Groups		BL			T1 TLV 10			T2 OLV 10			T3 OLV 60			T4 Re TLV		
		Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P
HR (beats/min)	Dex	122.59	884.4	393.0	112.49	789.7	176.0	117.43	17.951	853.0	115.16	19.702	091.0	112.07	11.347	0.454
	Placebo	121.89	535.5		110.79	220.8		118.11	18.876		118.84	17.356		114.85	14.765	
MAP (mmHg)	Dex	78.72	10.759	222.0	72.86	10.182	512.0	72.15	11.405	842.0	72.78	10.158	201.0	75.61	10.106	0.179
	Placebo	76.70	10.299		71.84	835.9		72.94	13.569		75.04	12.245		78.13	11.590	
PaO2 (mmHg)	Dex	75.44	121.5	636.0	336.28	47.260	436.0	197.01	46.605	354.0	225.65	47.907	0.006	316.52	38.228	0.013
	Placebo	75.84	734.5		330.67	44.731		189.16	42.625		204.98	50.070		303.55	36.809	
Qs/Qt	Dex	12.94	651.1	450.0	12.02	446.3	426.0	25.29	123.3	0.001	23.70	308.2	0.001>	13.87	389.5	0.001>
	Placebo	12.76	525.1		11.61	189.3		28.85	233.4		26.53	200.3		15.14	760.4	
P peak (٠cmH2)	Dex	N/A	N/A	N/A	14.94	775.0	929.0	19.38	256.4	109.0	17.33	178.5	0.002	17.49	831.4	0.768
	Placebo	N/A	N/A		14.95	967.0		20.27	408.4		20.06	849.4		17.18	949.4	

44 الدراسات المقارنة العالمية:

يمكن تحديد خمس مقالات تُعتبر الأكثر تشابهًا مع دراستنا من حيث التركيز على التأثير الفسيولوجي للديكسميديتوميدين الوريدي (DEX) على الأكسجة والشنت أثناء تهوية الرئة الواحدة (OLV) في سياق جراحة الصدر، حتى وإن كانت على بالغين. سأستعرض كلًا منها:

44.1دراسة Jiang H. et al. (2022)

- Jiang H. [1]الصين، مستشفى شوهوي المركزي، شنغهاي، J Med [1] Biochem
- عنوان المقالة
- : One-lung ventilation patients: Clinical context of administration of different doses of dexmedetomidine (
- السياق السريري لإعطاء جرعات مختلفة من DEX لمرضى OLV).
- أوجه التشابه:
  - تصميم RCT (تجربة سريرية معشاة).
  - التدخل: DEX وريدي مقابل Placebo (محلول ملحي).
  - السياق: جراحة صدر (استئصال فص رئوي) تتطلب OLV.
  - النتائج المقاسة: PaO2 و Qs/Qt (بالإضافة لمؤشرات أخرى لم تقِسها دراستنا).
  - النتائج الرئيسية: وجدت أن DEX يحسن PaO2 ويقلل Qs/Qt بشكل كبير.

- **الأهمية للمقارنة:** هذه الدراسة مهمة لأنها استخدمت تصميم RCT حديثًا نسبيًا، وأكدت النتائج الإيجابية لـ DEX على الأكسجة والشنت، وبحثت أيضًا في تأثير الجرعات المختلفة (0.5 و 1 µg/kg تحميل + 0.3 و 0.5 µg/kg/hr صيانة)، وهو جانب مهم في تحديد البروتوكول الأمثل.
- **الاختلاف الرئيسي:** أُجريت على البالغين واستخدمت تخديرًا وريديًا كليًا (TIVA) ولم تقيّم ميكانيكا التنفس (PIP) بشكل مباشر أثناء OLV.

44.2 دراسة Buget MI. et al. (2015)

- Buget MI 2015. تركيا جامعة اسطنبول Open J Anesthesiol [94]
- **عنوان المقالة**
  - : The Effect of Dexmedetomidine on Oxygenation and Intrapulmonary Shunt during One Lung Ventilation (
- تأثير DEX على الأكسجة والشنت الرئوي أثناء OLV).
- **أوجه التشابه:**
  - تصميم RCT.
  - التدخل: DEX وريدي (1 µg/kg تحميل + **0.4 µg/kg/hr صيانة**) مقابل Placebo.
  - السياق: جراحة صدر تتطلب OLV.
  - النتائج المقاسة: PaO2 و Qs/Qt (بالإضافة للديناميكا الدموية).
  - النتائج الرئيسية: وجدت أن DEX يحسن PaO2 ويقلل Qs/Qt بشكل كبير.

- **الأهمية للمقارنة:** هذه الدراسة مهمة جدًا لأنها استخدمت **نفس جرعة الصيانة (0.4 µg/kg/hr)** التي استخدمتها في دراستنا، وأظهرت نتائج إيجابية مماثلة.
- **الاختلاف الرئيسي:** أُجريت على البالغين، واستخدمت TIVA بالبروبوفول (وليس السيفوفلوران)، وكانت جرعة التحميل أعلى (1 µg/kg مقابل 0.5 µg/kg في دراستنا).

44.3 دراسة Lee SH. et al. (2016)

- **عنوان المقالة:** Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery… (تأثيرات DEX على الأكسجة وميكانيكا الرئة في مرضى COPD…).
- Lee SH 2016. كوريا مستشفى جامعة سيول الوطنية (مستنتج) Eur J Anaesthesiol [95]
- **أوجه التشابه:**
  - تصميم RCT.
  - التدخل: DEX وريدي (1 µg/kg تحميل + 0.5 µg/kg/hr صيانة) مقابل Placebo.
  - السياق: جراحة صدر (سرطان رئة) تتطلب OLV.
  - النتائج المقاسة: الأكسجة (PaO2/FiO2)، الشنت (ضمنيًا)، وميكانيكا الرئة (المطاوعة، الضغوط).

- النتائج الرئيسية: وجدت أن DEX يحسن الأكسجة وميكانيكا الرئة.

- **الأهمية للمقارنة**: هذه الدراسة مهمة لأنها قيّمت كلاً من الأكسجة وميكانيكا الرئة (مثل دراستنا)، ووجدت تحسنًا في كليهما. كما أنها ركزت على مجموعة مرضى محددة (COPD)، مما قد يضيف رؤية حول فعالية DEX في المرضى ذوي المخاطر الرئوية الأعلى.
- **الاختلاف الرئيسي**: أُجريت على البالغين المصابين بـ COPD، واستخدمت تخديرًا استنشاقيًا (سيفوفلوران) ولكن بجرعة DEX أعلى قليلاً في الصيانة (0.5 مقابل 0.4 µg/kg/hr في دراستنا).

44.4 دراسة Wang Y. et al. (2022)

- **عنوان المقالة**: Effect of dexmedetomidine on intrapulmonary shunt in patients with sevoflurane maintained during one-lung ventilation… (تأثير DEX على الشنت الرئوي في مرضى السيفوفلوران…).
- Wang Y 2022. الصين مستشفى جامعة بينزهو الطبية Medicine (Baltimore) [2]
- **أوجه التشابه**:
  - تصميم RCT (على الأغلب).
  - التدخل: DEX وريدي مقابل Placebo.
  - السياق: جراحة صدر تتطلب OLV، مع استخدام **السيفوفلوران** للصيانة (مثل دراستنا).

- النتائج المقاسة: Qs/Qt (كنتيجة أساسية).
- النتائج الرئيسية: وجدت أن DEX قلل الشنت (Qs/Qt) بشكل كبير.

- **الأهمية للمقارنة**: هذه الدراسة مهمة لتوافقها مع دراستنا في استخدام السيفوفلوران للتخدير وتركيزها على الشنت كنتيجة أساسية، حيث أكدت التأثير الإيجابي لـ DEX.
- **الاختلاف الرئيسي**: أُجريت على البالغين، واستخدمت جرعة تحميل أعلى (0.75 µg/kg) وجرعة صيانة مماثلة (0.3 µg/kg/hr). لم تجد فرقًا ذا دلالة إحصائية في PaO2 (على عكس دراستنا في الأوقات المتأخرة). لم تقيّم ميكانيكا التنفس.

3. دراسة Xia R. et al. (2013 و2015) - (يمكن اعتبارهما معًا لأنهما لنفس المؤلفين حول نفس التدخل)

- Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of Isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation [3]
- **2013** Xia R. مستشفى جامعة يانغتسي الأول التابع الصين Cell Biochem Biophys
- الوريدي مع الأيزوفلورين على الأكسجة والشنت... DEX تأثير تسريب
- Intravenous infusion of dexmedetomidine combined isoflurane inhalation reduces oxidative stress and potentiates hypoxia pulmonary vasoconstriction during one-lung ventilation in patients
- **2015** Xia R. مستشفى جامعة يانغتسي الأول التابع الصين Mediators Inflamm [4]
- تسريب DEX الوريدي مع الأيزوفلورين يقلل الإجهاد التأكسدي ويعزز HPV...
-

- **أوجه التشابه:**
  - تصميم RCT.
  - التدخل: DEX وريدي مقابل Placebo.
  - السياق: جراحة صدر (VATS) تتطلب OLV.
  - النتائج المقاسة: PaO2 و Qs/Qt.
  - النتائج الرئيسية: وجدت الدراستان أن DEX يحسن PaO2 ويقلل Qs/Qt.
- **الأهمية للمقارنة:** هاتان الدراستان (خاصة دراسة 2015) مهمتان لأنهما لا تكتفيان بإظهار تحسن الأكسجة وتقليل الشنت، بل تبحثان أيضًا في **الآليات المحتملة** (الإجهاد التأكسدي، أكسيد النيتريك، HPV)، مما يضيف عمقًا لفهم كيفية عمل DEX، وهو ما يتوافق مع مناقشتك حول تحفيز HPV.
- **الاختلاف الرئيسي:** أُجريت على البالغين، واستخدمت تخديرًا استنشاقيًا بالأيزوفلورين (وليس السيفوفلوران)، وكانت جرعة DEX أعلى (1 µg/kg تحميل + 0.7 µg/kg/hr صيانة). لم تقيّم ميكانيكا التنفس (PIP).

مقارنة لنتائج دراستنا مع الدراسات العالمية

45 نقاط التوافق:

- **تحسين الأكسجة**: تتوافق نتائج دراستنا مع مُعظم الدراسات العالمية في إثبات أن DEX يُحسّن من الأكسجة أثناء OLV، حيث لوحظ ارتفاع في PaO2 و SaO2 عند استخدام DEX:
  - (Xia et al. (2013 [1] وجدوا أن DEX حسّن PaO2 بشكل ملحوظ في المرضى الذين يخضعون لـ OLV أثناء جراحة الصدر بمساعدة الفيديو.
  - (Lee et al. (2016 [2] لاحظوا أن DEX حسّن PaO2/FiO2 أثناء OLV في مرضى COPD.
  - (Jiang et al. (2022 [3] أظهروا أن DEX حسّن PaO2 ومؤشر الأكسجين في المرضى الذين يخضعون لـ OLV.
- **تقليل الشنت الرئوي**: تتوافق نتائج دراستنا أيضًا مع الدراسات العالمية في إثبات أن DEX يُقلّل من نسبة الشنت داخل الرئة (Qs/Qt) أثناء OLV:
  - (Xia et al. (2013 [1] أظهروا أن DEX قلّل Qs/Qt بشكل ملحوظ أثناء OLV.
  - (Xu et al. (2020 [4] وجدوا أن DEX المرذاذ حسّن Qs/Qt أثناء OLV.
  - (Wang et al. (2022 [5] أشاروا إلى أن DEX قلّل Qs/Qt وحسّن استجابة HPV أثناء OLV.
- **تحسين ميكانيكا الرئة**: تتوافق نتائج دراستنا مع بعض الدراسات العالمية في إثبات أن DEX يُحسّن من الامتثال الديناميكي للّغة (Cdyn) ويُقلّل من مقاومة مجرى الهواء أثناء OLV:
  - (Lee et al. (2016 [2] أظهروا أن DEX حسّن Cdyn وقلّل من مقاومة مجرى الهواء أثناء OLV في مرضى COPD.
  - (Xu et al. (2020 [4] وجدوا أن DEX المرذاذ حسّن Cdyn أثناء OLV.

46 نقاط الاختلاف:

المراجع التي تُوثّق نقاط الاختلاف التي ذكرناها:

46.1. الفئة العمرية:

نُعتبر من الدراسات القليلة التي تُركز بشكل خاص على الأطفال. مُعظم الدراسات العالمية أُجريت على البالغين:

- **Xia et al. (2013)** [1]: شملت هذه الدراسة **60** مريضًا بالغًا يخضعون لِجراحة صدر بِمساعدة الفيديو.
- **Lee et al. (2016)** [2]: شملت هذه الدراسة **40** مريضًا بالغًا يُعانون من COPD و يخضعون لِجراحة إستئصال فص الرئة.
- **Xu et al. (2020)** [3]: شملت هذه الدراسة **60** مريضًا بالغًا يخضعون لِجراحة صدر بِالمنظار.
- **Wang et al. (2022)** [4]: شملت هذه الدراسة **80** مريضًا بالغًا يخضعون لِجراحة صدرية.
- **Jiang et al. (2022)** [5]: شملت هذه الدراسة **90** مريضًا بالغًا يخضعون لِجراحة إستئصال الفص الرئوي.

46.2. الجرعة وطريقة الإعطاء:

استخدمت دراستنا جرعة منخفضة من DEX (0.5 ميكروغرام/كغ لمدة 10 دقائق، متبوعة بجرعة 0.4 ميكروغرام/كغ/ساعة)، بينما استخدمت دراسات أخرى جرعات أعلى أو طرق إعطاء مُختلفة (مثل التسريب المُستمر أو الرذاذ). إليك بعض الأمثلة على ذلك:

- **Xia et al. (2013)** [1]: استخدمت هذه الدراسة جرعة تحميل من **1** ميكروغرام/كغ من DEX مُتبوعة بِجرعة مستمرة من **5.0** ميكروغرام/كغ/ساعة.
- **Lee et al. (2016)** [2]: استخدمت هذه الدراسة جرعة تحميل من DEX مُتبوعة بِجرعة مستمرة أثناء الجراحة، ولم تُحدّد الجرعات بشكل دقيق.

- **Xu et al. (2020)** [3]: استخدمت هذه الدراسة DEX المُرذاذ بِجرعتين: 0.5 ميكروغرام/كغ و **1** ميكروغرام/كغ.
- **Wang et al. (2022)** [4]: استخدمت هذه الدراسة جرعة تحميل من **75.0** ميكروغرام/كغ من DEX مُتبوعة بِجرعة صيانة من **3.0** ميكروغرام/كغ/ساعة.
- **Jiang et al. (2022)** [5]: استخدمت هذه الدراسة جرعتين مُختلفتين من DEX: **0.5** ميكروغرام/كغ/ساعة و **1** ميكروغرام/كغ/ساعة.

46.3 التأثير على ضغط الدم ومعدل ضربات القلب

: لم تُظهر دراستنا تأثيرًا ملحوظًا لِـ DEX على ضغط الدم الوسطي (MAP) أو معدل ضربات القلب (HR).

بينما أظهرت بعض الدراسات العالمية تأثيرًا مُخفّضًا لِـ DEX على هذين المتغيرين:

- **Biccard et al. (2008)** [6] وجدوا أن DEX قلّل بشكل ملحوظ من معدل ضربات القلب وضغط الدم الانقباضي والانبساطي أثناء التنبيب الرغامي.
- **Huang et al. (2017)** [7] أجروا تحليلًا تلويًا أظهر أن DEX قلّل من معدل ضربات القلب وضغط الدم بشكل ملحوظ أثناء OLV.

جدول 28: جدول مقارنة الدراسات حول تأثير الديكسميديتوميدين (DEX) أثناء تهوية الرئة الواحدة (OLV)

السنة	العالم (المؤلف الأول)		اسم المقالة باللغة الإنجليزية كاملة	أوجه التشابه أو التوافق مع دراستنا	أوجه الاختلاف مع دراستنا
2011	Kernan S.	[96]	Effects of Dexmedetomidine on oxygenation during one-lung ventilation for thoracic surgery in adults	تصميم RCT (ضمنيًا)، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر، قياس الأكسجة (PaO2/FiO2). ميل نحو تحسن الأكسجة (غير معنوي).	بالغون، تخدير (ديسفلوران)، جرعة DEX أقل (0.3 تحميل + 0.3 صيانة)، حجم عينة صغير، نتائج غير معنوية للأكسجة، لم تقيس الشنت أو الميكانيكا.
2013	Xia R.	[3]	Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of Isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation	RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر (VATS)، قياس PaO2 و Qs/Qt. نتائج إيجابية لـ PaO2 و Qs/Qt.	بالغون، أيزوفلورين، جرعة DEX أعلى (1 تحميل + 0.7 صيانة)، لم تقيس PIP/ميكانيكا.
2015	Xia R.	[4]	Intravenous infusion of dexmedetomidine combined isoflurane inhalation reduces oxidative stress and potentiates hypoxia pulmonary vasoconstriction during one-lung ventilation in patients	RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر (VATS)، قياس PaO2 و Qs/Qt. نتائج إيجابية لـ PaO2 و Qs/Qt.	بالغون، أيزوفلورين، جرعة DEX أعلى (1 تحميل + 0.7 صيانة)، قياس علامات الإجهاد التأكسدي (MDA, SOD, NO)، لم تقيس PIP/ميكانيكا.
2015	Buget MI.	[94]	The Effect of Dexmedetomidine on Oxygenation and Intrapulmonary Shunt during One Lung Ventilation	تصميم RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر، قياس PaO2 و Qs/Qt. نتائج إيجابية لـ PaO2 و Qs/Qt.	بالغون، **تخدير TIVA** (بروبوفول-ريميفنتانيل)، جرعة DEX أعلى (1 تحميل + 0.4 صيانة).
2016	Lee SH.	[95]	Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery...	RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر (سرطان رئة)، قياس PaO2، Qs/Qt (ضمنيًا)، وميكانيكا الرئة (Cdyn, ضغط بلاتوه). نتائج إيجابية للأكسجة والشنت والميكانيكا.	بالغون مصابون بـ COPD، تخدير استنشاقي (سيفوفلوران)، جرعة DEX أعلى (1 تحميل + 0.5 صيانة).
2017	**Huang SQ.**	[97]	**Can Dexmedetomidine improve arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during one-lung ventilation in adults...? A meta-analysis...**	**موضوع الدراسة (DEX، OLV، الأكسجة، الشنت)، جمعت نتائج RCTs. نتائج إيجابية للأكسجة والشنت.**	**تحليل تلوي، بالغون (مجمعة)، تجميع بيانات. ذكرت انخفاض MAP/HR.**
2017	Gu Z.	[98]	Dose-dependent effects of Dexmedetomidine during one-lung ventilation in patients undergoing lobectomy	RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر (استئصال فص). بحثت في الاعتماد على الجرعة.	بالغون، تخدير TIVA (بروبوفول)، جرع DEX مختلفة، نتائج PaO2 متضاربة عند جرعة 0.5 مقارنة بدراسات أخرى، لم تقيس الشنت أو الميكانيكا.
2018	Wu CY.	[99]	Effects of Dexmedetomidine Infusion on Inflammatory Responses and Injury of Lung Tidal Volume Changes during One-Lung Ventilation in Thoracoscopic Surgery...	تصميم RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر (منظار)، قياس مؤشرات الالتهاب وميكانيكا الرئة (ضمنيًا). نتائج إيجابية لتقليل الالتهاب (HMGB1, MCP-1, IL-6).	بالغون، تخدير استنشاقي (سيفوفلوران)، جرعة DEX محددة (0.5 صيانة بدون تحميل).

2020	.Xu B	[68]	Nebulized dexmedetomidine improves pulmonary shunt and lung mechanics during one-lung ventilation: A randomized clinical control trial	RCT، DEX مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر (منظار)، قياس PaO2، Qs/Qt، وميكانيكا الرئة (Cdyn). نتائج إيجابية للأكسجة والشنت والميكانيكا. بحثت في الاعتماد على الجرعة.	بالغون، تخدير TIVA (بروبوفول)، **طريقة إعطاء DEX (رذاذ، جرعات 0.5, 1, 2)**، لم تقيس PIP تحديدًا.
2020	.Cui J	[100]	Dexmedetomidine Improves Lung Function by Promoting Inflammation Resolution in Patients Undergoing Totally Thoracoscopic Cardiac Surgery	تصميم RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، استخدام OLV، قياس مؤشر الأكسجة ومؤشرات الالتهاب. نتائج إيجابية للأكسجة وتقليل الالتهاب.	بالغون، **جراحة قلبية** (ليس صدرية فقط)، تتضمن CPB، قياس النتائج بعد العملية.
2020	.Meng J	[101]	Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Lung Injury during One-Lung Ventilation in Thoracoscopic Surgery	تصميم RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر (منظار)، قياس الأكسجة (OI, A-aDO2) ومؤشرات الالتهاب (IL-8). نتائج إيجابية للأكسجة وتقليل IL-8.	بالغون، جرعة DEX أعلى (1 تحميل + 0.5 صيانة).
2022	.Jiang H	[1]	One-lung ventilation patients: Clinical context of administration of different doses of dexmedetomidine	RCT، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر (استئصال فص)، قياس PaO2 و Qs/Qt. نتائج إيجابية لـ PaO2 و Qs/Qt. بحثت في الاعتماد على الجرعة.	بالغون، تخدير TIVA (بروبوفول-ريميفنتانيل)، جرع DEX مختلفة (0.5 أو 1 تحميل + 0.3 أو 0.5 صيانة)، لم تقيس PIP/ميكانيكا أثناء OLV. قياس المؤشرات الحيوية الأخرى (SctO2، الواسمات الالتهابية والأكسدة).
2022	.Wang Y	[2]	Effect of dexmedetomidine on intrapulmonary shunt in patients with sevoflurane maintained during one-lung ventilation: A case–control study	RCT (على الأرجح)، DEX وريدي مقابل Placebo، OLV، جراحة صدر، قياس Qs/Qt، استخدام السيفوفلوران. نتائج إيجابية لـ Qs/Qt.	بالغون، جرعة DEX مختلفة (0.75 تحميل + 0.3 صيانة)، لم تذكر فرقًا كبيرًا في PaO2، لم تقيس PIP/ميكانيكا.
2023	**.Yang L**	[102]	**Effects of dexmedetomidine on pulmonary function in patients receiving one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trial**	**موضوع الدراسة (DEX، OLV، وظائف الرئة)، جمعت نتائج RCTs. نتائج إيجابية لتحسين مؤشر الأكسجة والمطاوعة وتقليل المضاعفات والواسمات الالتهابية/الأكسدة.**	**تحليل تلوي، بالغون (مجمعة)، عدم وجود دلالة إحصائية لتقليل الشنت.**
2024	**Zorrilla-Vaca A.**	[103]	**Dexmedetomidine improves pulmonary outcomes in thoracic surgery under one-lung ventilation: A meta-analysis**	**موضوع الدراسة (DEX، OLV، النتائج الرئوية)، جمعت نتائج RCTs. نتائج إيجابية لنقص الأكسجة والانخماص بعد الجراحة وتحسين الميكانيكا (Cdyn, ضغط البلاتوه).**	**تحليل تلوي، بالغون (مجمعة)، التركيز على المضاعفات بعد الجراحة، يقين منخفض لبعض النتائج.**
2024	**Verret M.**	[104]	**Effectiveness of dexmedetomidine on patient-centred outcomes in surgical patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis**	**موضوع الدراسة (DEX في الجراحة)، جمعت نتائج RCTs. وجدت تحسنًا في جودة التعافي والألم المزمن.**	**تحليل تلوي بيزياني، بالغون (مجمعة)، ليست خاصة بـ OLV أو النتائج الرئوية الفورية، التركيز على النتائج التي تهم المريض بعد الجراحة. ذكرت زيادة خطر انخفاض الضغط وبطء القلب.**

47 الخلاصة:

تدعم نتائج هذه الدراسة فرضية أن ديكسميديتوميدين يُحفّز HPV أثناء OLV في جراحة الصدر عند الأطفال، مما يُؤدي إلى تحسين الأكسجة وتقليل جهد التنفس.

47.1تحسين الأكسجة:

أدى ديكسميديتوميدين إلى زيادة كبيرة في ضغط الأكسجين الجزئي (PO2) في الدم خلال المرحلة المتأخرة من OLV وبعد العودة إلى تهوية كلتا الرئتين.

47.2تقليل الشنت الرئوي:

أدى ديكسميديتوميدين إلى انخفاض كبير في نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt) خلال جميع مراحل OLV.

47.3تقليل جهد التنفس:

أدى ديكسميديتوميدين إلى انخفاض كبير في ذروة ضغط مجرى الهواء (PIP) خلال OLV.

47.4عدم التأثير على ضغط الدم ومعدل ضربات القلب:

لم يُظهر ديكسميديتوميدين تأثيرًا كبيرًا على ضغط الدم الوسطي (MAP) أو معدل ضربات القلب (HR).

48 التوصيات بناءً على نتائج الدراسة

48.1. جراحة الأطفال:

- النظر في استخدام ديكسميديتوميدين بجرعات منخفضة (0.5 ميكروغرام/كغ لمدة 10 دقائق، متبوعة بجرعة 0.4 ميكروغرام/كغ/ساعة) أثناء OLV في جراحة الصدر عند الأطفال، لتحسين الأكسجة، وتقليل جهد التنفس، وتقليل الشنت الرئوي.

48.2. جراحة الصدر:

- تُعزّز هذه الدراسة من الفوائد المعروفة لديكسميديتوميدين أثناء OLV في جراحة الصدر عند البالغين، وتُشير إلى إمكانية تطبيق هذه الفوائد على الأطفال أيضًا.

48.3. جراحة القلب:

- على الرغم من أن هذه الدراسة لم تُقيّم تأثير ديكسميديتوميدين على OLV في جراحة القلب، إلا أن النتائج تُشير إلى إمكانية استخدامه في هذه العمليات أيضًا، حيث أن HPV يُعد عاملًا هامًا في جراحة القلب.

48.4. علم العقاقير:

- تُوفر هذه الدراسة دليلاً إضافيًا على فعالية ديكسميديتوميدين في تحفيز HPV وتحسين الأكسجة.
- هناك حاجة إلى مزيد من البحث لفهم الآليات الدقيقة لتأثير ديكسميديتوميدين على الأوعية الرئوية و HPV.

48.5.توصيات لوحدة العناية المشددة:

48.5.1 1. المرضى على جهاز التنفس الصناعي:

- النظر في استخدام ديكسميديتوميدين كعامل مساعد للتخدير ولتهدئة المرضى الواعين على جهاز التنفس الصناعي، خاصةً أولئك الذين يُعانون من صعوبة في فطامهم عن جهاز التنفس.

- قد يُساهم ديكسميديتوميدين في تحسين الأكسجة وتقليل جهد التنفس لهؤلاء المرضى، بفضل تأثيره المُحفّز لتقبض الأوعية الرئوية الناجم عن نقص الأكسجة (HPV) ، مما يُحسّن مطابقة التهوية/التروية.

48.5.2 2. المرضى الذين يُعانون من أفات قلبية:

- يُمكن استخدام ديكسميديتوميدين بحذر في المرضى الذين يُعانون من أفات قلبية، حيث أنه قد يُسبب بطء القلب وانخفاض ضغط الدم.
- يُمكن أن يُساعد ديكسميديتوميدين في توفير تهدئة فعّالة لهؤلاء المرضى، مما يُقلل من الضغط على القلب.

48.5.3 3. المرضى الذين يُعانون من أفات صدرية ورئوية:

- يُمكن أن يُساعد ديكسميديتوميدين في تحسين الأكسجة وتقليل جهد التنفس في المرضى الذين يُعانون من أفات صدرية ورئوية، بفضل تأثيره على HPV.
- يُمكن استخدام ديكسميديتوميدين كعامل مساعد لتهدئة المرضى الذين يُعانون من صعوبة في التنفس دون تثبيط التنفس.

48.6 ملاحظة

مراقبة ضغط الدم ومعدل ضربات القلب بعناية بعد إعطاء ديكسميديتوميدين، وتعديل الجرعة حسب الحاجة. على الرغم من أن الدراسة لم تُظهر تأثيرًا كبيرًا على هذه المتغيرات عند استخدام جرعات منخفضة، إلا أن ديكسميديتوميدين يُمكن أن يُسبب انخفاضًا في ضغط الدم و معدل ضربات القلب، خاصةً عند استخدام جرعات أكبر.

49 References

.1 Jiang, H., et al., *One-lung ventilation patients: Clinical context of administration of different doses of dexmedetomidine.* J Med Biochem, 2022. **41**(2): p. 230-237.

.2 Wang, Y., et al., *Effect of dexmedetomidine on intrapulmonary shunt in patients with sevoflurane maintained during one-lung ventilation: A case-control study.* Medicine (Baltimore), 2022. **101**(46): p. e31818.

.3 Xia, R., et al., *Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation.* Cell Biochem Biophys, 2013. **67**(3): p. 1547-50.

.4 Xia, R., et al., *Intravenous Infusion of Dexmedetomidine Combined Isoflurane Inhalation Reduces Oxidative Stress and Potentiates Hypoxia Pulmonary Vasoconstriction during One-Lung Ventilation in Patients.* Mediators Inflamm, 2015. **2015**: p. 238041.

.5 Dunham-Snary, K.J., et al., *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine.* Chest, 2017. **151**(1): p. 181-192.

.6 Licker, M., et al., *The hypoxic pulmonary vasoconstriction: From physiology to clinical application in thoracic surgery.* Saudi J Anaesth, 2021. **15**(3): p. 250-263.

.7 Campos, J.H., *Hypoxia during one-lung ventilation*. 2023, OpenAnesthesia, IARS.

.8 Lumb, A.B. and P. Slinger, *Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications.* Anesthesiology, 2015. **122**(4): p. 932-946.

.9 Sommer, N., et al., *Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction.* European Respiratory Journal :(1)47 .2016 ,p. 288-303.

.10 Dunham-Snary, K.J., et al., *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine.* Chest, 2017. **151**(1): p. 181-192.

.11 Boie, S., et al., *The relative contributions of store-operated and voltage-gated Ca(2* (+ *channels to the control of Ca(2+) oscillations in airway smooth muscle.* The Journal of Physiology, 2017. **595**(10): p. 3129-3141.

.12 Licker, M., et al., *The hypoxic pulmonary vasoconstriction: From physiology to clinical application in thoracic surgery* .Saudi Journal of Anaesthesia, 2021. **15**(3): p. 250-263.

.13 Ježek, P., et al., *Mitochondrial Cristae Morphology Reflecting Metabolism, Superoxide Formation, Redox Homeostasis, and Pathology.* Antioxid Redox Signal, 2023. **39**(10-12): p. 635-683.

.14 Villamor ,E., et al., *Reactive oxygen species as mediators of oxygen signaling during fetal-to-neonatal circulatory transition.* Free Radical Biology and Medicine, 2019. **142**: p. 82-96.

.15 Stomberski, C.T., D.T. Hess, and J.S. Stamler, *Protein S-Nitrosylation: Determinants of Specificity and Enzymatic Regulation of S-Nitrosothiol-Based Signaling.* Antioxidants & Redox Signaling, 2019. **30**(10): p. 1331-1351.

.16 Vaillancourt, M., et al., *Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension.* Respiratory Research, 2017. **18**(1): p. 201.

.17 Fountain, J.H., J. Kaur, and S.L. Lappin, *Physiology, Renin Angiotensin System*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing.

.18 Slinger, P. and J.H. Campos, *Anesthesia for Thoracic Surgery*, in *Miller's Anesthesia*. 20 ,22 Elsevier: Philadelphia. p. 1829-1849.

.19 *Miller's Anesthesia, 2-Volume Set E-Book*. 2024: Elsevier.

.20 West, J.B., *Respiratory physiology: the essentials*. 2017: Wolters Kluwer.
.21 West, J.B. and A.M. Luks, *West's Respiratory Physiology*. 2020: Wolters Kluwer Health.
.22 Hakim, T.S., R. Lisbona, and G.W. Dean, *Gravity-independent inequality of blood flow in the dog lung.* Journal of Applied Physiology, 1987. **63**(3): p. 1114-1121.
.23 Campos, J.H. and A. Feider, *Hypoxia During One-Lung Ventilation-A Review and Update.* Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2018. **32**(5): p. 2330-2338.
.24 *Cohen's Comprehensive Thoracic Anesthesia, E-Book*. 2021: Elsevier.
.25 Shoni, M. and G. Rodriguez, *Intraoperative Anesthetic Management of the Thoracic Patient.* Thoracic Surgery Clinics, 2020. **30**(3): p. 279-291.
.26 Parab, S., et al., *Inhalational versus intravenous anesthetics during one lung ventilation in elective thoracic surgeries: A narrative review*

Selective bronchial intubation for one-lung ventilation and independent-lung ventilation in pediatric age: State of the art

Hypoxic pulmonary vasoconstriction: From molecular mechanisms to medicine. Saudi Journal of Anesthesia, 2021. **15**(3): p. 312-323.
.27 Gropper, M.A., et al., *Miller's Anesthesia, 2-Volume Set E-Book*. 2024: Elsevier.
.28 Parab, S., S. Gaikwad, and S. Majeti, *Inhalational versus intravenous anesthetics during one lung ventilation in elective thoracic surgeries: A narrative review.* Saudi J Anaesth, 2021. **15**(3): p. 312-323.
.29 Young, C.C., E.M. Harris, and C. Vacchiano, *Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations.* British Journal of Anaesthesia, 2019. **123**(6): p. 898-913.
.30 Borges, J.B., et al., *Protective ventilation during one-lung ventilation: a randomized controlled trial.* Anesthesiology, 2019. **132**(5): p. 754-764.
.31 Yang, Y.F., et al., *Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by downregulation of the high mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor κB signalling pathway.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017. **44**(3): p. 353-361.
.32 Evans, L., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021.* Crit Care Med, 2021. **49**(11): p. e1063-e1143.
.33 Shoni, M. and G. Rodriguez, *Intraoperative Anesthetic Management of the Thoracic Patient.* Thorac Surg Clin, 2020. **30**(3): p. 279-291.
.34 Young, C.C., E.M. Harris, and C. Vacchiano, *Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations.* Br J Anaesth, 2019. **123**(6): p. 898-913.
.35 Dillon, R.M. *An Educational Module for the Utilization of Dexmedetomidine in Patients Undergoing One Lung Ventilation During Thoracic Lung Surgeries to Enhance Oxygenation*. 2021.
.36 Joe, Y.E., et al., *Effect of permissive hypercarbia on lung oxygenation during one-lung ventilation and postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic surgery: A prospective randomised controlled trial.* Eur J Anaesthesiol, 2023. **40**(9): p. 691-698.

.37 Tojo, K., T. Goto, and K. Kurahashi, *Protective effects of continuous positive airway pressure on a nonventilated lung during one-lung ventilation: A prospective laboratory study in rats.* Eur J Anaesthesiol, 2016. **33**(10): p. 776-83.

.38 Zannin, E., et al., *Effect of different lung recruitment strategies and airway device on oscillatory mechanics in children under general anaesthesia.* Eur J Anaesthesiol, 2024. **41**(7): p. 513-521.

.39 Vivona, L., et al., *Variable ventilation versus stepwise lung recruitment manoeuvres for lung recruitment: A comparative study in an experimental model of atelectasis.* Eur J Anaesthesiol, 2023. **40**(7): p. 501-510.

.40 He, P., et al., *Effectiveness of postural lung recruitment on postoperative atelectasis assessed by lung ultrasound in children undergoing lateral thoracotomy cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.* Pediatr Pulmonol, 2021. **56**(6): p. 1724-1732.

.41 Kallet, R.H., M.S. Lipnick, and G.D. Burns, *The Nature of Recruitment and De-Recruitment and Its Implications for Management of ARDS.* Respir Care, 2021. **66**(3): p. 510-530.

.42 Batchelor, T.J.P., et al., *Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS).* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2018. **55**(1): p. 91-115.

.43 Marraro, G.A., *Selective bronchial intubation for one-lung ventilation and independent-lung ventilation in pediatric age: state of the art.* Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2020. **22**(6): p. 543-554.

.44 Mohtar, S., T.W.C. Hui, and M.G. Irwin, *Anesthetic management of thoracoscopic resection of lung lesions in small children.* Paediatric Anaesthesia :(11)28 .2018 ,p. 1035-1042.

.45 Steinack, C., et al., *One-Lung Ventilation during Rigid Bronchoscopy Using a Single-Lumen Endotracheal Tube: A Descriptive, Retrospective Single-Center Study.* Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(6): p. 2426.

.46 Maddali ,M.M., et al., *Co-axial Endotracheal Tube Technique for Achieving One Lung Ventilation in a Toddler With a Space Occupying Malignant Tumor of the Right Lung.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024. **38**(1): p. 243-247.

.47 Lee, J.H., et al., *Lung protective ventilation during pulmonary resection in children: a prospective, single-centre, randomised controlled trial.* Br J Anaesth, 2019. **122**(5): p. 692-701.

.48 Swenson, E.R. and K.B. Domino, *Pulmonary gas exchange during anesthesia and one-lung ventilation*, in *Anesthesia and Uncommon Diseases*. 2023, Elsevier: Philadelphia. p. 195-216.

.49 Campos, J.H. *Hypoxia during one-lung ventilation*. OpenAnesthesia 2023 07/13/2023 [cited 2024 10/30]; Available from: https://www.openanesthesia.org/keywords/hypoxia-during-one-lung-ventilation./

.50 Liaquat, Z., et al., *The Current Role of Dexmedetomidine as Neuroprotective Agent: An Updated Review.* Brain Sciences, 2021. **11**(7): p. 846.

.51 Bohringer, C. and H. Liu, *Is It Time for an Expanded Role of Dexmedetomidine in Contemporary Anesthesia Practice? - A Clinician's Perspective.* Translational Perioperative and Pain Medicine, 2018. **5**(3): p. 55-62.

.52 Sottas, C.E. and B.J. Anderson, *Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia?* Curr Opin Anaesthesiol, 2017. **3** :(4)0p. 441-451.

.53 Kiski, D., E. Malec, and C. Schmidt, *Use of dexmedetomidine in pediatric cardiac anesthesia.* Curr Opin Anaesthesiol, 2019. **32**(3): p. 334-342.

.54 Tsentsevitsky, A.N., et al., *The Mechanism of α2 adrenoreceptor-dependent Modulation of Neurotransmitter Release at the Neuromuscular Junctions.* Neurochem Res, 2024. **49**(2): p. 453-465.

.55 Wang, K., et al., *Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis.* British journal of anaesthesia, 2019.

.56 Mahmoud, M., E. Barbi, and K.P. Mason, *Dexmedetomidine: What's New for Pediatrics? A Narrative Review.* J Clin Med, 2020. **9**.(9)

.57 Brown, E.N., K.J. Pavone, and M. Naranjo, *Multimodal general anesthesia: theory and practice* .Anesthesia and Analgesia, 2018. **127**(5): p. 1246-1258.

.58 Hussain, N., et al., *Efficacy of perineural versus intravenous dexmedetomidine as a peripheral nerve block adjunct: a systematic review.* Reg Anesth Pain Med, 2021. **46**(8): p. 704-712.

.59 Castillo ,R.L., et al., *Dexmedetomidine Improves Cardiovascular and Ventilatory Outcomes in Critically Ill Patients: Basic and Clinical Approaches.* Frontiers in Pharmacology, 2020. **10**: p. 1641.

.60 Weerink, M.A.S., et al., *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine.* Clin Pharmacokinet, 2017. **56**(8): p. 893-913.

.61 Khashab, M.A., A.Y. Wang, and Q. Cai, *AGA Clinical Practice Update on Gastric Peroral Endoscopic Myotomy for Gastroparesis: Commentary.* Gastroenterology, 2023. **164**(7): p. 1329-1335.e1.

.62 Hashash, J.G., C.C. Thompson, and A.Y. Wang, *AGA Rapid Clinical Practice Update on the Management of Patients Taking GLP-1 Receptor Agonists Prior to Endoscopy: Communication.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2024. **22**(4): p. 705-707.

.63 Marchegiani ,G., et al., *Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: One complication, two different entities.* Surgery, 2023. **173**(5): p. 1240-1247.

.64 Cajander, P., et al., *Effects of dexmedetomidine on pharyngeal swallowing and esophageal motility-A double-blind randomized cross-over study in healthy volunteers.* Neurogastroenterol Motil, 2023. **35**(1): p. e14501.

.65 Dillon, R.M., V. Diaz, and S. Khavandegaran, *An Educational Module for the Utilization of Dexmedetomidine in Patients Undergoing One Lung Ventilation During Thoracic Lung Surgeries to Enhance Oxygenation*. 2021, FIU Digital Commons.

.66 Wang, Y., et al., *Effect of dexmedetomidine on intrapulmonary shunt in patients with sevoflurane maintained during one-lung ventilation: A case-control study.* Medicine, 2022. **101**(46): p. e31818.

.67 Meng, J., et al., *Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Lung Injury during One-Lung Ventilation in Thoracoscopic Surgery.* BioMed Research International, 2020. **2020**: p. 4976205.

.68 Xu, B., et al., *Nebulized dexmedetomidine improves pulmonary shunt and lung mechanics during one-lung ventilation: a randomized clinical controlled trial.* PeerJ, 2020. **8**: p. e9247.

.69 Li, H., et al., *Impact of Dexmedetomidine Dosing and Timing on Acute Kidney Injury and Renal Outcomes After Cardiac Surgery: A Meta-Analytic Approach.* Ann Pharmacother, 2024: p. 10600280241271098.

.70 Zhou, B.Y., et al., *Dexmedetomidine Alleviates Ischemia/Reperfusion-Associated Acute Kidney Injury by Enhancing Autophagic Activity via the α2-AR/AMPK/mTOR Pathway.* Front Biosci (Landmark Ed), 2023. **28**(12): p. 323.

.71 Gao, X. and Y. Wu, *Perioperative acute kidney injury: The renoprotective effect and mechanism of dexmedetomidine.* Biochem Biophys Res Commun, 2024. **695**: p. 149402.

.72 Le Provost, K.C., et al ,.*Trial watch: dexmedetomidine in cancer therapy.* Oncoimmunology, 2024. **13**(1): p. 2327143.

.73 Gong, Z., et al., *Myocardial protective effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review.* Experimental and Therapeutic Medicine, 2017. **13**(5): p. 2355-2361.

.74 Adler, A.C., et al., *The Association of Dexmedetomidine on Perioperative Opioid Consumption in Children Undergoing Adenotonsillectomy With and Without Obstructive Sleep Apnea.* Anesth Analg, 2021. **133** :(5)p. 1260-1268.

.75 Chen, Z., et al., *Dexmedetomidine as an Adjuvant in Peripheral Nerve Block.* Drug Des Devel Ther, 2023. **17**: p. 1463-1484.

.76 Zhang, T., et al., *Dexmedetomidine Prolongs Lidocaine Intravenous Regional Anesthesia in Rats by Blocking the Hyperpolarization-Activated Cation Current.* Drug Des Devel Ther, 2024. **18**: p. 1103-1114.

.77 Freriksen, J.J.M., et al., *Best Evidence-Based Dosing Recommendations for Dexmedetomidine for Premedication and Procedural Sedation in Pediatrics: Outcome of a Risk-Benefit Analysis By the Dutch Pediatric Formulary.* Paediatr Drugs, 2022. **24**(3): p. 247-257.

.78 Bai, Y.X., et al., *Dexmedetomidine attenuates one-lung ventilation associated lung injury by suppressing inflammatory responses: A systematic review and meta-analysis.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021. **48**(9): p. 1203-1214.

.79 Jooste, E.H., et al., *Phase IV, Open-Label, Safety Study Evaluating the Use of Dexmedetomidine in Pediatric Patients Undergoing Procedure-Type Sedation.* Front Pharmacol, 2017. **8**: p.529 .

.80 Li, B., et al., *Population Pharmacokinetics of Intranasal Dexmedetomidine in Infants and Young Children.* Anesthesiology, 2022. **137**: p. 163-175.

.81 Damian, M., et al., *Pharmacokinetics of Dexmedetomidine in Infants and Children After Orthotopic Liver Transplantation.* Anesthesia and analgesia, 2020.

.82 Hospira, I., *PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride).* 2022.

.83 Wan, J.X., et al., *The median effective concentration of epidural ropivacaine with different doses of dexmedetomidine for motor blockade: an up-down sequential allocation study.* Front Med (Lausanne), 2024. **11**: p. 1413191.

.84 Shuai, Y., et al., *Dexmedetomidine: a real-world safety analysis based on FDA adverse event reporting system database.* Front Pharmacol, 2024. **15**: p. 1419196.

.85 Liu, F., J.X. Zheng, and X.D. Wu, *Clinical adverse events to dexmedetomidine: a real-world drug safety study based on the FAERS database.* Front Pharmacol, 2024. **15**: p. 1365706.

.86 Glaess, S.S., R.L. Attridge, and G. Christina Gutierrez, *Clonidine as a strategy for discontinuing dexmedetomidine sedation in critically ill patients: A narrative review.* Am J Health Syst Pharm, 2020. **77**(7): p. 515-522.

.87 Knapp, T., et al., *Dexmedetomidine Withdrawal Syndrome in Children in the PICU: Systematic Review and Meta-Analysis.* Pediatr Crit Care Med, 2024. **25**(1): p. 62-71.

.88 Kim, C.S., et al., *Evaluation of Dexmedetomidine Withdrawal and Management After Prolonged Infusion.* Clin Ther, 2024.

.89 Weerink, M.A.S., et al., *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine.* Clinical Pharmacokinetics, 2017. **56**(8): p. 893-913.

.90 Guo, Y.X., et al., *Minimal alveolar concentration of sevoflurane in combination with dexmedetomidine in patients with hysteroscopy: An up-down sequential allocation study.* Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022. **131**(5): p. 364-371.

.91 Heybati, K., et al., *Outcomes of dexmedetomidine versus propofol sedation in critically ill adults requiring mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* British Journal of Anaesthesia, 2022. **129**(4): p. 515-526.

.92 Barends, C., et al., *Intranasal dexmedetomidine in elderly subjects with or without beta blockade: a randomised double-blind single-ascending-dose cohort study.* British journal of anaesthesia, 2020.

.93 Diggelmann, A.R., et al., *Atipamezole Reverses Cardiovascular Changes Induced by High-Dose Medetomidine in Cats Undergoing Sedation for Semen Collection.* Animals (Basel), 2023. **13**.(12)

.94 Büget, M.İ., et al., *The Effect of Dexmedetomidine on Oxygenation and Intrapulmonary Shunt during One Lung Ventilation.* Open Journal of Anesthesiology, 2015. **5**: p. 135-141.

.95 Lee, S.H., et al., *Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: A randomised double-blinded trial.* Eur J Anaesthesiol, 2016. **33**(4): p. 275-82.

.96 Kernan, S., et al., *Effects of dexmedetomidine on oxygenation during one-lung ventilation for thoracic surgery in adults.* J Minim Access Surg, 2011. **7**(4): p. 227-31.

.97 Huang, S.Q., et al., *Can Dexmedetomidine Improve Arterial Oxygenation and Intrapulmonary Shunt during One-lung Ventilation in Adults Undergoing Thoracic Surgery? A Meta-analysis of Randomized, Placebo-controlled Trials.* Chin Med J (Engl), 2017. **130**(14): p. 1707-1714.

.98 Gu, Z., et al., *Dose-dependent effects of dexmedetomidine during one-lung ventilation in patients undergoing lobectomy.* 2017. **10**: p. 5216-5221.

.99 Wu, C.Y., et al., *Effects of Dexmedetomidine Infusion on Inflammatory Responses and Injury of Lung Tidal Volume Changes during One-Lung Ventilation in Thoracoscopic Surgery: A Randomized Controlled Trial.* Mediators Inflamm, 2018. **2018**: p. 2575910.

.100 Cui, J., et al., *Dexmedetomidine Improves Lung Function by Promoting Inflammation Resolution in Patients Undergoing Totally Thoracoscopic Cardiac Surgery.* Oxid Med Cell Longev, 2020. **2020**: p. 8638301.

.101 Meng, J., et al., *Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Lung Injury during One-Lung Ventilation in Thoracoscopic Surgery.* Biomed Res Int, 2020. **2020**: p. 4976205.

.102 Yang, L., et al., *Effects of dexmedetomidine on pulmonary function in patients receiving one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trial.* Korean J Anesthesiol, 2023. **76**(6): p. 586-596.

.103 Zorrilla-Vaca, A., et al., *Dexmedetomidine improves pulmonary outcomes in thoracic surgery under one-lung ventilation: A meta-analysis.* J Clin Anesth, 2024. **93**: p. 111345.

.104 Verret, M., et al., *Effectiveness of dexmedetomidine on patient-centred outcomes in surgical patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis.* Br J Anaesth, 2024. **133**(3): p. 615-627.

.105 Butterworth, J.F., D.C. Mackey, and J.D. Wasnick, *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 7th Edition*. 2022: McGraw-Hill Education.

.106 Hall, J.E. and M.E. Hall, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. 2020: Elsevier.

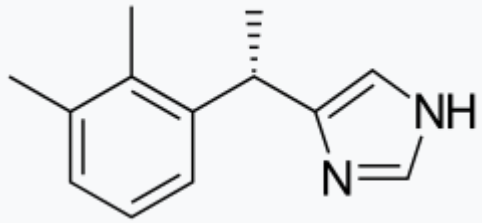
.107 Sarkar, M., N. Niranjan, and P.K. Banyal, *Mechanisms of hypoxemia.* Lung India, 2017. **34**(1): p. 47-60.

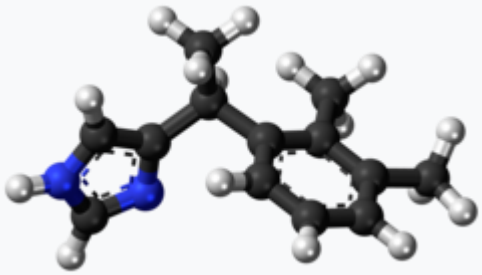
.108 Campos, J.H. and A. Feider, *Hypoxia During One-Lung Ventilation-A Review and Update.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018. **32**(5): p. 2330-2338.

.109 Durkin, C., et al., *Hypoxemia During One-Lung Ventilation: Does It Really Matter?* Curr Anesthesiol Rep, 2021. **11**(4): p. 414-420.

الملحق

Dexmedetomidine





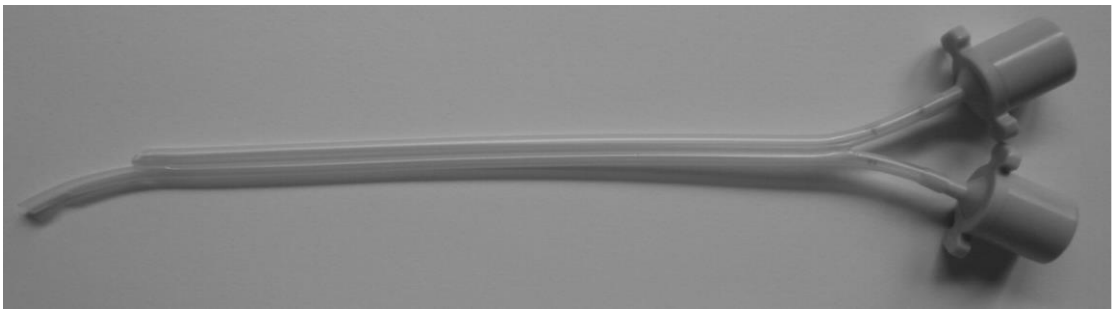
Above: molecular structure of dexmedetomidine Below: 3D ball and stick representation of a dexmedetomidine molecule

Clinical data	
Trade names	Precedex, others
Other names	MPV-1440;
AHFS/Drugs.com	Monograph
License data	• US DailyMed: Dexmedetomidine
Pregnancy category	• AU: B1
Routes of administration	Intravenous, sublingual,[1] buccal
ATC code	• N05CM18 (WHO)
Legal status	

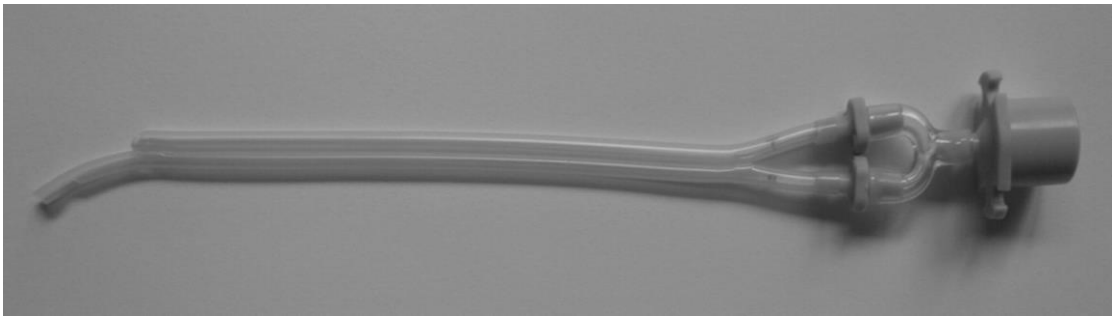
Legal status	• AU: S4 (Prescription only)[2] • BR: Class C1 (Other controlled substances)[3] • US: ℞-only[4][5] • EU: Rx-only[6][7][8] • In general: ℞ (Prescription only)
Pharmacokinetic data	
Protein binding	94% (mostly albumin)[4]
Metabolism	Near complete hepatic metabolism to inactive metabolites
Elimination half-life	2–4 hours[9]
Excretion	Urine
Identifiers	
IUPAC name	• (*S*)-4-[1-(2,3-Dimethylphenyl)ethyl]-3*H*-imidazole
CAS Number	• 113775-47-6 ✓
PubChem CID	• 68602
DrugBank	• DB00633 ✓
ChemSpider	• 4470605 ✓
UNII	• 67VB76HONO
KEGG	• D00514 ✓ • as HCl: D01205 ✓
ChEBI	• CHEBI:4466 ✓
ChEMBL	• ChEMBL778 ✓
CompTox Dashboard (EPA)	• DTXSID10873388
ECHA InfoCard	100.119.391
Chemical and physical data	
Formula	$C_{13}H_{16}N_2$
Molar mass	200.285 g·mol^{-1}
3D model (JSmol)	• Interactive image
SMILES	• Cc2cccc([C@H](C)c1c[nH]cn1)c2C
InChI	• InChI=1S/C13H16N2/c1-9-5-4-6-12(10(9)2)11(3)13-7-14-8-15-13/h4-8,11H,1-3H3,(H,14,15)/t11-/m0/s1 ✓ • Key:CUHVIMMYOGQXCV-NSHDSACASA-N ✓

wikipedia

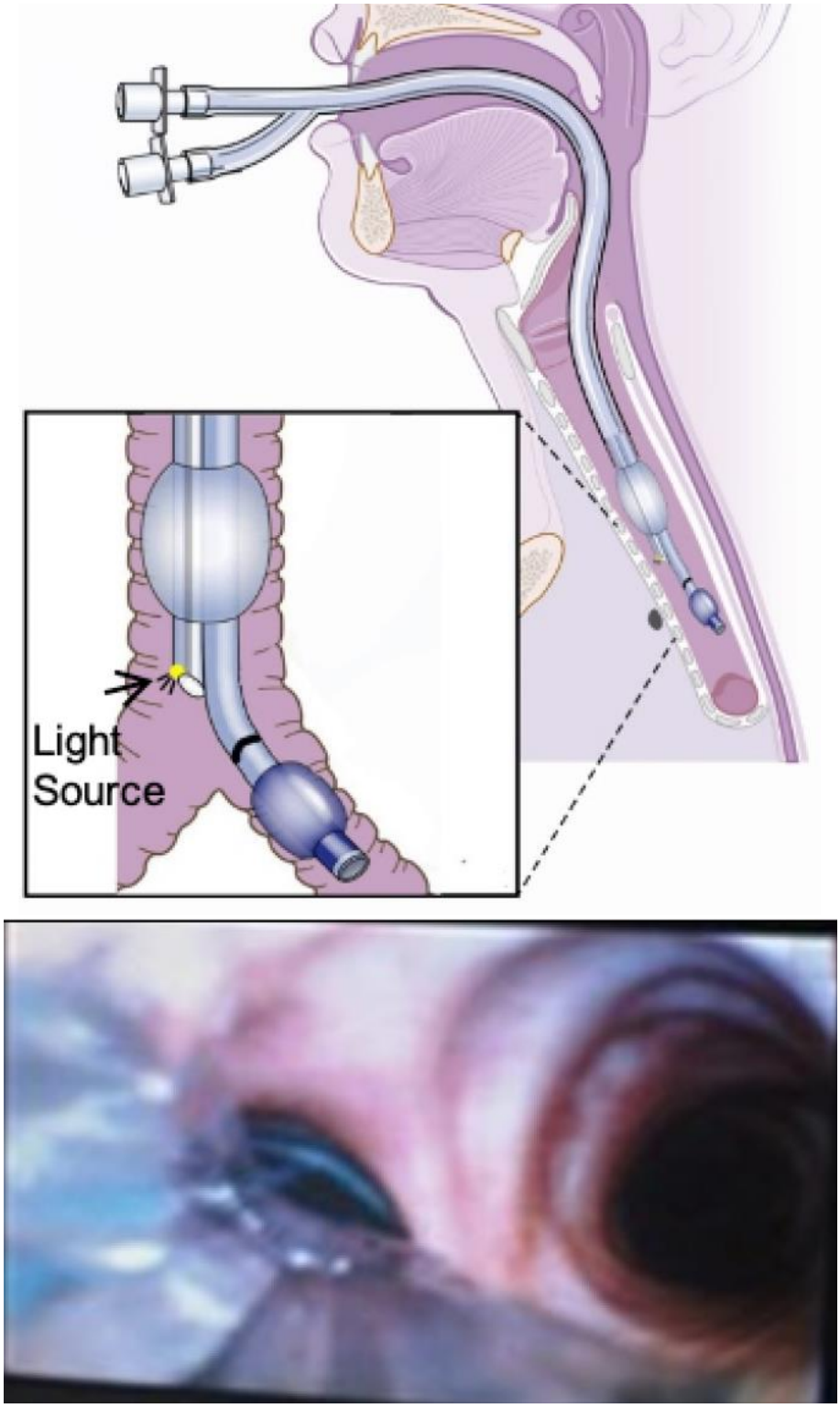
https://en.wikipedia.org/wiki/Dexmedetomidine



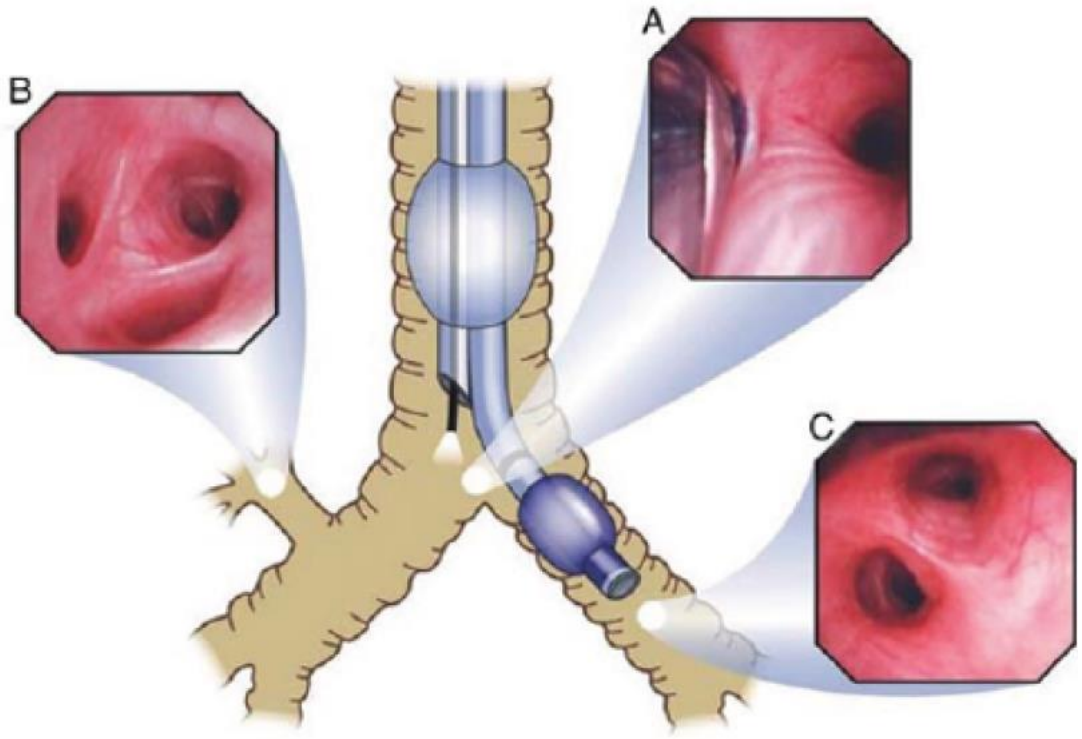
الشكل 32: MPEBT مع موصلات منفصلة لتهوية الرئتين بشكل فردي بجهازي تهوية



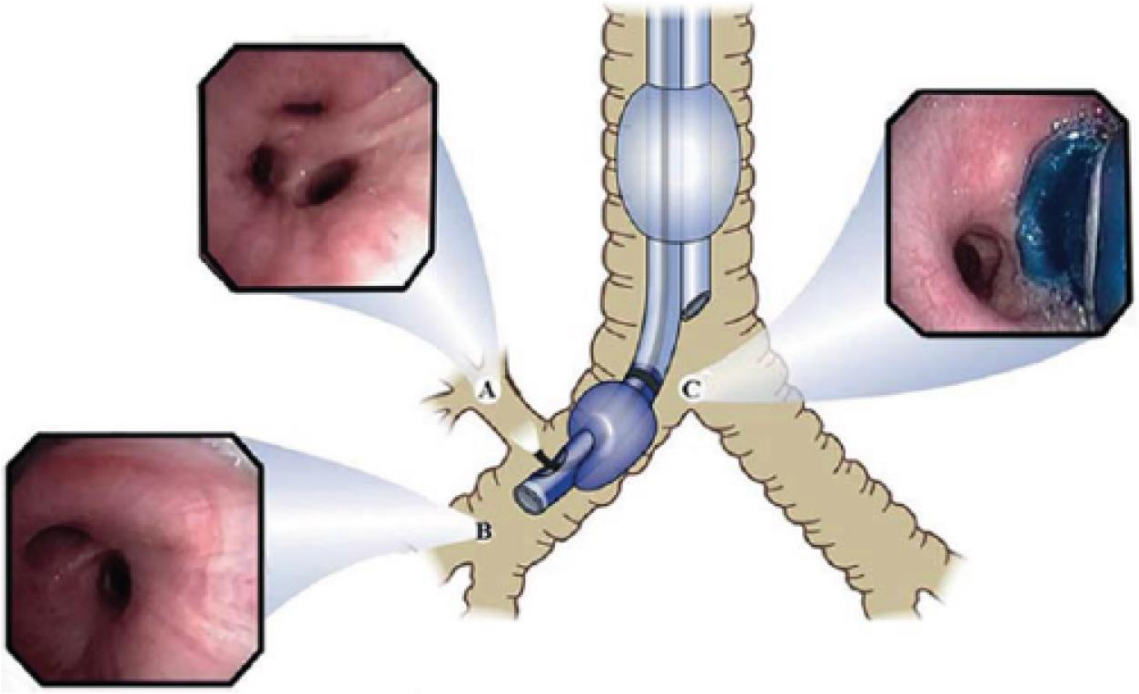
الشكل 33: نفس أنبوب التجويف المزدوج بالشكل 2 مع موصل واحد لتهوية كلتا الرئتين في نفس الوقت بجهاز تنفس واحد



الشكل 34: بعد العزل الناجح منظر بالتنظير القصبي .



الشكل 35: مناظر متعددة بالمنظار حسب موقع المنظار (العزل ناجح للرئة اليسار)



الشكل 36: مناظر متعددة بالمنظار حسب موقع المنظار (العزل ناجح للرئة اليمن)

50 ما هو الشنت الرئوي (Qs/Qt)؟

الشنت الرئوي، أو نسبة الشنت الرئوي (Pulmonary Shunt Fraction)، هو مصطلح يُستخدم في طب الرئة والتخدير لقياس نسبة الدم التي تمر عبر الرئتين دون أن تشارك في عملية تبادل الغازات الطبيعية [20, 105]. بمعنى آخر، هو الدم الذي "يتجاوز" الرئتين دون أن يتم تحميله بالأكسجين والتخلص من ثاني أكسيد الكربون. ، هو الدم الذي يعبر من الجانب الأيمن من القلب إلى الجانب الأيسر دون أن يتأكسج، مما يؤدي إلى خلط الدم غير المؤكسج بالدم المؤكسج [106].

50.1 لماذا نحسب الشنت الرئوي؟

يُعد حساب الشنت الرئوي أداة تشخيصية أساسية لتقييم كفاءة التبادل الغازي في الرئتين [18]. يُعتبر الشنت أحد الأسباب الخمسة الرئيسية لنقص الأكسجة في الدم [107]. في البيئة السريرية، خاصة أثناء التخدير لتهوية الرئة الواحدة (One-Lung Ventilation - OLV)، يؤدي تحويل تدفق الدم إلى الرئة غير المهواة إلى حدوث شنت كبير، مما يسبب نقص الأكسجة [108, 109]. لذلك، يساعد قياس الشنت في فهم حجم هذا التأثير وتقييم فعالية التدخلات العلاجية، مثل استخدام ديكسميديتوميدين، الذي أظهرت الدراسات أنه قد يحسن الأكسجة عن طريق تقليل نسبة الشنت خلال تهوية الرئة الواحدة [2, 68, 102].

50.2 مبدأ حساب الشنت الرئوي:

يعتمد حساب الشنت على معادلة بيرغرين (Berggren's shunt equation)، التي تقارن محتوى الأكسجين في ثلاث عينات دم مختلفة: دموية شعرية رئوية مثالية، ودم شرياني، ودم وريدي مختلط [20, 105]

1. **محتوى الأكسجين الشعيري الرئوي (CcO_2)**: هذا هو المحتوى "المثالي" للأكسجين في الدم إذا كانت الرئتين تعملان بكفاءة تامة مثالية وكل الدم يمر عبرها ويصبح مشبعًا بالأكسجين. نحسبه بناءً على فرضية أن الدم في الشعيرات الرئوية يصبح في حالة توازن مع الأكسجين في الحويصلات الهوائية.قيمة نظرية مثالية [106]

1. **محتوى الأكسجين الشرياني (CaO_2)**: المحتوى الفعلي للأكسجين في الدم الشرياني بعد اختلاطه بالدم العائد من الشنت [20] هذا هو المحتوى الفعلي للأكسجين في الدم الشرياني الذي يصل إلى أنسجة الجسم.

2. **محتوى الأكسجين الوريدي المختلط (CvO_2)**: هذا هو متوسط محتوى الأكسجين في الدم الوريدي العائد من جميع أنسجة الجسم إلى القلب والرئتين. محتوى الأكسجين في الدم الوريدي العائد من أنسجة الجسم قبل إعادة أكسجته [105]

الفرق بين المحتوى "المثالي" (CcO2) والمحتوى الفعلي في الشرايين (CaO2) يعكس كمية الدم التي لم تتأكسج بشكل كامل ("الشنت"). نسبة هذا الفرق إلى الفرق بين المحتوى "المثالي" والمحتوى في الدم الوريدي المختلط تعطينا نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt). الفكرة الأساسية هي أن انخفاض محتوى الأكسجين في الدم الشرياني (CaO_2) مقارنة بالمحتوى المثالي (CcO_2) ناتج عن إضافة الدم غير المؤكسج (الشنت) ذي المحتوى المنخفض (CvO_2) [106].

50.3المعادلات المستخدمة في حساب الشنت الرئوي:

لحساب الشنت الرئوي، نحتاج أولاً إلى حساب محتوى الأكسجين في كل من الأماكن الثلاثة المذكورة أعلاه. يتم حساب محتوى الأكسجين (C) بشكل عام باستخدام الصيغة التالية [20, 106]:

محتوى الأكسجين (C) = (الضغط الجزئي للأكسجين × ثابت الذوبانية للأكسجين في الدم) + (الهيموغلوبين × قدرة حمل الأكسجين للهيموغلوبين × تشبع الأكسجين)

بالرموز:

$$C\,(mL\,O_2/dL) = (PO2 \times 0.0031) + (Hb \times 1.36 \times SO2)$$

حيث:

$PO2$: الضغط الجزئي للأكسجين بالمليمتر زئبقي - mmHg.

0.0031: ثابت الذوبانية للأكسجين في الدم (مل أكسجين/ديسيلتر دم/ مليمتر زئبقي).

Hb: تركيز الهيموغلوبين في الدم جرام/ديسيلتر - g/dL.

1.36: قدرة حمل الأكسجين للهيموغلوبين (مل أكسجين/جرام هيموغلوبين).

$SO2$: تشبع الأكسجين (نسبة مئوية – %).

الآن، لنطبق هذه الصيغة لحساب $CvO2$ و $CaO2$ و $CcO2$:

1. حساب محتوى الأكسجين الشعيري الرئوي (CcO2):

تعتبر هذه القيمة افتراضية حيث نفترض أن الدم في الشعيرات الرئوية يصبح مشبعًا تمامًا بالأكسجين في الحويصلات الهوائية. لذا، نستخدم **الضغط الجزئي للأكسجين في الحويصلات الهوائية (PAO2)** بدلاً من الضغط الجزئي للأكسجين الفعلي في الدم الشعيري الرئوي (والذي لا يمكن قياسه مباشرة بسهولة). كما نفترض أن التشبع في الشعيرات الرئوية هو 100% (أو 1.0 كقيمة كسرية).

$$CcO2 = (PAO2 \times 0.0031) + (Hb \times 1.36 \times 1.0)$$

ولكن، لحساب PAO2، يتم تقدير الضغط الجزئي للأكسجين في الحويصلات الهوائية (PAO_2) باستخدام معادلة غاز الحويصلات الهوائية نستخدم معادلة (Alveolar Air Equation):

$$PAO2 = (FiO2 \times (PB - PH2O) - (PaCO2 / RQ))$$

حيث:

- **$FiO2$:** جزء الأكسجين في الهواء المستنشق (كسر عشري، مثلاً 0.40 للأكسجين بنسبة 40%).
- **PB:** الضغط الجوي البارومتري (عادةً 760 مليمتر زئبقي عند مستوى سطح البحر، ولكن قد يختلف حسب موقع الدراسة. في الدراسة المرفقة تم استخدام 713 مم زئبقي، بعد طرح ضغط بخار الماء).
- **$PH2O$:** ضغط بخار الماء عند درجة حرارة الجسم (دائمًا تقريبًا 47 مليمتر زئبقي).
- **$PaCO2$:** الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون في الدم الشرياني (ملليمتر زئبقي).
- **RQ:** المعادل التنفسي (Respiratory Quotient) (عادةً ما تفترض 0.8 في الظروف السريرية).

بعد ذلك، يتم حساب CcO_2 باستخدام قيمة PAO_2 المحسوبة وافتراض أن تشبع الأكسجين هو 100% [105]

إذاً، المعادلة الكاملة لـ CcO2 تصبح:

$$CcO2 = (([FiO2 \times (PB - PH2O) - (PaCO2 / RQ)] \times 0.0031) + (Hb \times 1.36))$$

2. حساب محتوى الأكسجين الشرياني ($CaO2$) حساب محتوى الأكسجين الوريدي المختلط ($CvO2$):

1. يتم حسابهما باستخدام نفس معادلة محتوى الأكسجين، مع استخدام القيم المقاسة فعليًا من عينات الدم الشرياني (PaO_2, SaO_2) والدم الوريدي المختلط (PvO_2, SvO_2) على التوالي [105]

نستخدم قياسات الدم الشرياني الفعلية:

$$CaO2 = (PaO2 \times 0.0031) + (Hb \times 1.36 \times SaO2)$$

حيث:

- **$PaO2$:** الضغط الجزئي للأكسجين في الدم الشرياني (ملليمتر زئبقي).
- **Hb:** تركيز الهيموغلوبين في الدم الشرياني (جرام/ديسيلتر).
- **$SaO2$:** تشبع الأكسجين في الدم الشرياني (نسبة مئوية أو كسر عشري).

3. حساب محتوى الأكسجين الوريدي المختلط (CvO2):

نستخدم قياسات الدم الوريدي المختلط (يتم الحصول عليها من الأذين الأيمن):

$$CvO2 = (PvO2 \times 0.0031) + (Hb \times 1.36 \times SvO2)$$

حيث:

- **$PvO2$:** الضغط الجزئي للأكسجين في الدم الوريدي المختلط (ملليمتر زئبقي).
- **Hb:** تركيز الهيموغلوبين في الدم الوريدي المختلط (جرام/ديسيلتر).
- **$SvO2$:** تشبع الأكسجين في الدم الوريدي المختلط (نسبة مئوية أو كسر عشري).

4. حساب نسبة الشنت الرئوي (Qs/Qt):

أخيرًا، بعد حساب CcO2 و CaO2 و CvO2، نستخدم المعادلة التالية لحساب الشنت الرئوي يتم تطبيق معادلة الشنت النهائية [106 ,20]

$$Qs/Qt = (CcO2 - CaO2) / (CcO2 - CvO2)$$

تكون النتيجة قيمة كسرية أو نسبة مئوية بضرب الناتج في 100

تفسير قيمة Qs/Qt:

- **القيمة الطبيعية:** في الظروف الطبيعية، تتراوح نسبة الشنت الرئوي عادةً بين 2–5٪. هذه النسبة تمثل الشنت التشريحي الطبيعي، حيث يمر جزء صغير من الدم عبر الأوعية الدموية القصبية والأوردة الثيبسيوس دون المرور عبر الشعيرات الرئوية. [18]
- **ارتفاع قيمة Qs/Qt:** تشير القيم الأعلى من 5% إلى وجود شنت رئوي مرضي. كلما زادت قيمة Qs/Qt، زادت نسبة الدم غير المؤكسج الذي يختلط بالدم الشرياني، مما يؤدي إلى نقص التأكسج. القيم التي تزيد عن 5% تشير إلى وجود شنت مرضي، والذي يمكن أن يرتفع بشكل كبير أثناء تهوية الرئة الواحدة ليصل إلى 20-30% أو أكثر [108]
- **قيم Qs/Qt في الدراسة:** في دراستنا، تم استخدام Qs/Qt كمؤشر رئيسي لتقييم تأثير ديكسميديتوميدين على وظائف الرئة خلال OLV. الانخفاض في Qs/Qt في مجموعة ديكسميديتوميدين يشير إلى تحسن في تبادل الغازات وتقليل الشنت الرئوي بفضل تأثير الدواء. استخدام Qs/Qt كمقياس أساسي لتقييم فعالية ديكسميديتوميدين في تحسين التوافق بين التهوية والتروية (ventilation/perfusion matching) خلال تهوية الرئة الواحدة [102 ,2]

50.4 مثال عملي (مبسط):

لنفترض أننا حصلنا على القيم التالية من مريض يخضع لتهوية رئة واحدة:

- $FiO2 = 0.8$ (أكسجين 80%)
- $PB = 760\ mmHg$
- $PH2O = 47\ mmHg$
- $PaCO2 = 40\ mmHg$
- $RQ = 0.8$
- Hb (ووريدي شرياني) $= 12\ g/dL$
- $PaO2 = 80\ mmHg$
- $SaO2 = 90\%$
- $PvO2 = 40\ mmHg$
- $SvO2 = 70\%$

1. حساب $CcO2$:

$$CcO2 = (([0.8 \times (760 - 47) - (40 / 0.8)] \times 0.0031) + (12 \times 1.36))$$

$CcO2 \approx 16.36$ دم ديسيلتر/أكسجين مل

2. حساب $CaO2$:

$$CaO2 = (80 \times 0.0031) + (12 \times 1.36 \times 0.90)$$

$CaO2 \approx 14.97$ دم ديسيلتر/أكسجين مل

3. حساب $CvO2$:

$$CvO2 = (40 \times 0.0031) + (12 \times 1.36 \times 0.70)$$

$CvO2 \approx 11.75$ دم ديسيلتر/أكسجين مل

4. حساب Qs/Qt:

$$Qs/Qt = (16.36 - 14.97) / (16.36 - 11.75)$$

$Qs/Qt \approx 0.299$ أو 29.9%

في هذا المثال، نسبة الشنت الرئوي حوالي 29.9%، وهي قيمة مرتفعة تشير إلى وجود شنت رئوي كبير، كما هو متوقع خلال تهوية رئة واحدة. [108] [48] [18, 21, 48, 49]

Abstract

Introduction:

One-lung ventilation (OLV) is a fundamental technique in thoracic surgery. However, OLV presents a significant physiological challenge, potentially leading to hypoxemia and increased pulmonary shunt fraction (Qs/Qt).

Background:

Several studies in adults have indicated that dexmedetomidine, a sedative and analgesic agent, improves oxygenation and reduces pulmonary shunt during OLV.

Hypothesis:

We hypothesized that dexmedetomidine could enhance oxygenation levels and decrease the pulmonary shunt fraction during OLV in pediatric thoracic surgery.

Objective:

This study aimed to evaluate the effect of dexmedetomidine on hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) during OLV in children undergoing thoracic surgery.

Methods:

A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted on **164** children aged **2-12** years undergoing surgery requiring OLV. Written informed consent was obtained from legal guardians prior to enrollment, and the study protocol was approved by the Scientific Research Council of Damascus University. Participants were randomly assigned to either the Dexmedetomidine (Dex) group (receiving a **0.5** µg/kg infusion over **10** minutes, followed by a maintenance infusion of **0.4** µg/kg/h until skin closure) or the Placebo group (receiving an equivalent volume of normal saline). All children received standardized general anesthesia. Mechanical ventilation utilized Pressure-Controlled Ventilation (PCV) mode. A consistent OLV technique (double-lumen tube or bronchial blocker) was employed, with Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) set at **5** cmH**2O**. Mean Arterial Pressure (MAP), Peak Inspiratory Pressure (PIP), Arterial Partial Pressure of Oxygen (PaO**2**), pulmonary shunt fraction (Qs/Qt), and Heart Rate (HR) were measured at five time points: baseline, **10** min post-induction, **10** min post-OLV initiation, **60** min post-OLV initiation, and **20** min after resumption of two-lung ventilation (TLV). Data were analyzed using SPSS software.

Results:

- **Demographic and Clinical Characteristics:** There were no statistically significant differences between the groups in baseline demographic (age, weight, etc.) or clinical characteristics (intraoperative fluids, urine output, etc.) ($p > 0.05$).
- **Effect on Qs/Qt:** A significant reduction in Qs/Qt was observed in the Dex group compared to the Placebo group throughout all OLV phases ($p < 0.001$).
- **Effect on PaO2:** PaO2 was significantly higher in the Dex group compared to the Placebo group during the later phase of OLV (OLV60min) and following resumption of TLV ($p < 0.05$).
- **Effect on PIP:** A statistically significant decrease in PIP was noted overall in the Dex group compared to the Placebo group ($p = 0.030$).
- **Effect on MAP:** Dexmedetomidine did not demonstrate a significant overall effect on MAP ($p > 0.05$).
- **Effect on HR:** Dexmedetomidine did not show a significant overall effect on HR ($p > 0.05$).

Discussion:

The findings support the hypothesis that dexmedetomidine enhances HPV during OLV in pediatric thoracic surgery. The observed improvement in oxygenation and reduction in PIP in the Dex group are likely attributable to dexmedetomidine's potentiation of HPV. Notably, dexmedetomidine did not significantly impact MAP or HR at the studied dose, suggesting that this regimen was sufficient to modulate pulmonary vascular tone without causing substantial peripheral hemodynamic or chronotropic effects.

Conclusion:

At the administered dose, dexmedetomidine appears to be an effective adjunct for improving physiological parameters during OLV in pediatric thoracic surgery. It enhances HPV, improves oxygenation, and potentially reduces ventilator-associated pressures, without inducing significant hypotension or bradycardia.

Keywords:

One-lung ventilation (OLV), Pediatric thoracic surgery, Dexmedetomidine, Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV), Peak Inspiratory Pressure (PIP), Arterial Partial Pressure of Oxygen (PaO2), Pulmonary Shunt Fraction (Qs/Qt), Mean Arterial Pressure (MAP), Heart Rate (HR).

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of medicine

Department of anesthesia and pain management

The Effect of Dexmedetomidine on Oxygen and Intrapulmonary Shunt During One Lung Ventilation in Pediatric Surgery:

Randomized Controlled Trial

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Doctorate Degree PHD

in Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management

By

Dr. Ayham Khddam, MsD

Supervisor

Prof Faten Rostom Rostom, PhD

2025