Archive of SID

مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۷ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۴ صفحات ۱۱-۷

کاربرد روش تحلیل دنباله ای مثلثی در ارزشیابی کارایی دوز کم دگزامتازون در کاهش لرز بعد از عمل

دکتر سید محمد تقی آیت اللهی: استاد گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شیراز: نویسنده رابط
E-mail: ayatolahim@sums.ac.ir

پیمان جعفری: مربی گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دکتر عباس خسروی: استادیار بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دکتر جواد بهبودیان: استاد گروه آمار دانشکده علوم دانشگاه شیراز

دریافت: ۸۳/۵/۷، باز نگری نهایی: ۸۳/۸/۲۵، پذیرش: ۸۳/۹/۱۱

چکیده

زمینه و اهداف: امروزه روشهای تحلیل دنباله ای به دلیل مزایای اقتصادی و رعایت جنبه های اخلاقی مورد توجه جدی مجریان کارآزماییهای بالینی قرار گرفته اند. روش های دنباله ای این امکان را فراهم مینمایند تا در طی انجام کارآزمایی تحلیل هایی به منظور مقایسه دو درمان انجام گیرد و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار بین دو روش درمانی، کارآزمایی زودتر از موعد مقرر متوقف گردد. هدف از مطالعه حاضر که برای اولین بار در کشور انجام شده است، بررسی مزایای روش تحلیل دنباله ای در یک کارآزمایی بالینی میباشد.

روش بررسی: در این بررسی، نقش آزمون مثلثی به عنوان یکی از کاراترین روشهای تحلیل دنباله ای، در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور و به منظور بررسی تاثیر دوز کم دگزامتازون (۰/۱۵ mg/kg) بر لرز بعد از عمل، در جراحی های انتخابی اورولوژی، ژنیکولوژی،ارتوپدی وجراحی عمومی، مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که در هفتمین تحلیل فیمابینی و بعد از ورود ۱٤۰ بیمار در مطالعه (۷۰ نفر در گروه دگزامتازون و ۷۰ نفر در گروه دارونما) کارآزمایی به نفع دگزامتازون متوقف گردید. این در حالیست که بر مبنای روشهای معمول ۲۰۰ بیمار برای انجام کارآزمایی لازم بود. از جنبه بالینی نیز مشاهده گردید که استفاده از دوز کم دگزامتازون بروز لرز بعد از عمل رابه طور معنی داری(P= ۰/۰۲)نسبت به دارونما کاهش میدهد (۱۱/٤ درصد در مقابل۲۸/٦ درصد).

نتیجه گیری: از نقطه نظر روش شناسی این کارآزمایی نشان داد که استفاده از آزمون مثلثی حجم نمونه را به میزان ۳۰ درصد نسبت به طرح یک مرحله ای(طرح با حجم نمونه ثابت) کاهش میدهد که از نظر اقتصاد بهداشت اثر بخش تر است.

کلید واژه ها: آزمون مثلثی، روش دنباله ای، دگزامتازون، لرز بعد از عمل.

مقدمه

هدف از انجام کارآزمائی های بالینی ارزشیابی کارایی یک درمان جدید در مقایسه با درمان استاندارد می باشد.برای متخصصان بیهوشی طرح ریزی کارآزماییهای بالینی به دلایل اخلاقی و یا مشکلاتی از قبیل به کار گیری بیماران واجد شرایط برای ورود به مطالعه، با دشواری هایی همراه است. امروزه در کارآزماییهای بالینی به دلیل مسائل اخلاقی و اقتصادی، روشهایی که امکان توقف کارآزماییها را در مراحل اولیه آزمایش فراهم مینمایند بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این روشها که تحلیل های دنباله ای[1] نامیده میشوند شرایطی را فراهم مینماید تا در طی مدت انجام کارآزمایی آزمونهایی(تحلیل های فیمابینی) به منظور مقایسه دو درمان انجام گرفته و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار کارآزمایی به نفع یکی از دو درمان متوقف گردد. روشهای گوناگونی به منظور انجام تحلیل های فیمابینی در دسترس میباشد (۹-۱) که در این میان آزمون مثلثی به دلایل ویژگی های خاص آن بیش از سایر روشهای دنباله ای مورد توجه قرار گرفته است (۸، ۱۰و ۱۱). آزمون مثلثی برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۸۰ و به منظور مقایسه دو روش بیهوشی در یک کار آزمایی بالینی مورد استفاده قرار گرفت(۱۲). در هرحال این آزمون علی رغم استفاده در انواع کارآزماییهای بالینی تنها در دو کار آزمایی مرتبط با مطالعات بیهوشی به کار رفته است(۱۳،۱۲). مطالعه حاضر اولین کارآزمایی بالینی در کشور است که با استفاده ازروش دنباله ای، مورد بررسی قرار گرفته است. لرز بعد از عمل در ۵ تا ۷٦ درصد از بیمارانی که تحت جراحیهای مختلف قرار میگیرند گزارش شده و به عنوان یک وضعیت مشکل ساز برای بیماران و متخصصان بیهوشی مطرح میباشد(۱۶-۱۴). مطالعات صورت گرفته نشان میدهد، در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب باز قرار میگیرند استفاده از دگزامتازون موجب کاهش لرز بعد ازعمل خواهد شد (۱۸،۱۷). هدف از انجام

1. Sequenial analysis

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعه حاضر معرفی مزایای آزمون مثلثی در یک کارآزمایی بالینی است که در آن اثردوز کم دگزامتازون بر بروز لرز بعد از عمل در جراحیهای غیر قلبی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی دو سو کور(ارزیاب و بیمار) است که به روش دنباله ای و بر اساس آزمون مثلثی صورت گرفته است. در این کارآزمایی بیمارانی که در فاصله زمانی مهرماه تا دیماه ۱۳۸۰، به منظور انجام جراحی های انتخابی اورولوژی، ژنیکولوژی، ارتوپدی و جراحی عمومی، با متوسط زمان جراحی ۳ ساعت به بیمارستان نمازی شیراز مراجعه می نمودند، پس از اخذ رضایت نامه کتبی در مطالعه وارد شدند. هر بیمارپس از ورود به مطالعه بصورت تصادفی به یکی از دو گروه آزمایش یا کنترل اختصاص می یافت. تصادفی سازی بر مبنای روش بلوکهای جایگشتی با ۲۰ بیمار در هر بلوک(۱۰ بیمار در گروه دگزامتازون و ۱۰ بیمار در گروه دارو نما) انجام شد(۱۹). به بیماران گروه آزمایشی ۰/۱۵mg/kg دگزامتازون و به بیماران گروه کنترل به همین میزان آب مقطر به عنوان دارو نما، به صورت وریدی، تزریق گردید. همه بیماران تزریقات را بعد از القای بیهوشی و قبل از برش پوست دریافت میکردند. همچنین بیماران شرکت کننده در مطالعه دوزهای متناسب با وزنشان از دیازپام، مورفین، سدیم تیوپنتال و شل کننده های عضلانی غیر دپلاریزان(آتراکوریوم یا پانکورونیوم) راجهت القای بیهوشی دریافت می کردند و سپس جهت حفظ بیهوشی در طول عمل از ۵۰ درصد O_2، ۵۰ درصد N_2O و ۰/۵درصد هالوتان استفاده گردید. تمامی بیماران ۰/۱۵mg/kg دیازپام خوراکی را نیز ۸ تا ۱۰ ساعت قبل از عمل، جهت کاهش اضطراب دریافت کرده بودند. همچنین هیچ یک از بیماران شرکت کننده در مطالعه، بیماریهای همراه مثل بیماری ایسکمیک قلبی، فشارخون و دیابت نداشته و هیچ گونه داروی خاصی را نیز مصرف نمی کردند. لرز به عنوان انقباضات ژنرالیزه، مکرر و غیر ارادی عضلات اسکلتی که توسط چشم قابل مشاهده بود، در طی ۳۰ دقیقه اول پس از قطع N_2O و هالوتان، در پایان جراحی بررسی و ثبت گردید. درجه حرارت اتاق جراحی نیز برای تمامی بیماران یکسان بود (۲۰درجه سانتیگراد).

کارآزمایی حاضر با استفاده از روش دنباله ای مثلثی مورد پایش قرار گرفت. اساس آزمون مثلثی بر پایه دو محور عمود بر هم استوار است (نمودار۱). محور افقی که با V نمایش داده میشود، نشان دهنده مقدار اطلاعات جمع آوری شده از زمان شروع کارآزمایی تا زمان تحلیل فیمابینی و محور عمودی(Z) نیز نشان دهنده اختلاف دو روش درمانی در زمان تحلیل میباشد. در این روش دو خط مستقیم که مرزهای آزمون نامیده میشوند، نواحی توقف و ادامه کارآزمایی را مشخص مینمایند. فضای بین دو خط نیز نشان دهنده ناحیه ادامه کارآزمایی است. خط بالا نیز مشخص کننده ناحیه توقف کارآزمایی به نفع درمان آزمایشی(دگزامتازون) میباشد. خط پایین هم از دو قسمت مجزا تشکیل شده است. سمت چپ این خط نشان دهنده ناحیه توقف کارآزمایی در جهت درمان استاندارد (دارونما) بوده و سمت راست آن نیز مشخص کننده ناحیه توقف کارآزمایی در جهت فرض عدم اختلاف دو روش درمانی میباشد. این حدود قبل از شروع کارآزمایی وبر اساس اختلاف پیش بینی شده بین دو روش درمانی، خطای نوع اول (α) و خطای نوع دوم ($1-\beta$) محاسبه میگردد (۱۱،۱۰). البته در هنگام انجام کارآزمایی و در هر مرحله از تحلیل فیمابینی این حدود تصحیح خواهند شد. در این حالت مرزهای توقف جدیدی در داخل حدود قبلی ایجاد میگردد که به دلیل شکل خاص آن، درخت کریسمس نامیده میشود(نمودار ۱). پس از شروع کارآزمایی و بر اساس نظر کمیته ای مستقل که کار هدایت و پایش کارآزمایی را بر عهده دارد، در زمانهایی خاص(در حین ورود افراد به مطالعه) تحلیل هایی به منظور بررسی اختلاف بین دو روش درمانی صورت خواهد گرفت. در هر تحلیل فیمابینی بر اساس اطلاعات جمع آوری شده (از زمان شروع کارآزمایی تا زمان تحلیل فیمابینی) دو شاخص V و Z محاسبه خواهند شد. این دو شاخص به همراه هم نمایش دهنده یک نقطه به طول V و عرض Z خواهند بود(V,Z). مادامیکه این نقاط در فضای بین دو خط قرار داشته باشند، کارآزمایی با ورود بیماران دیگری در مطالعه ادامه خواهد یافت. اما به مجرد آنکه نقطه بدست آمده یکی از دو خط بالا یا پایین را قطع نماید(حدود توقف)، کارآزمایی به نفع یکی از دو درمان متوقف خواهد شد. قطع شدن خط بالا نشان دهنده برتری درمان جدید(دگزامتازون) و قطع شدن خط پایین نمایش دهنده عدم تفاوت دو درمان یا برتری درمان استاندارد خواهد بود. در این مطالعه حدود توقف قبل از شروع کارآزمایی و بر اساس یک مطالعه مقدماتی محاسبه شد. در این بررسی مقدماتی میزان بروز لرز در گروه دگزامتازون ۹ درصد و در گروه دارونما ۲۵ در صد برآورد گردید. بر اساس این مقادیر و با در نظر گرفتن α=۰/۰۵ و $1-\beta$=۰/۹، حجم نمونه لازم برای طرح یک مرحله ای ۲۰۰ نفر (۱۰۰ نفر در هر یک از دوگروه) برآورد گردید. همچنین هر تحلیل فیمابینی هر بار پس از ورود یک گروه ۲۰ نفره(۱۰ نفر در گروه دگزامتازون و ۱۰ نفر در گروه دارونما) در کارآزمایی انجام میگرفت. کلیه محاسبات(محاسبه حدود توقف، انجام تحلیل های فیمابینی و مقایسات درمانی) در این کارآزمایی با استفاده از نرم افزار اختصاصی PEST3 (۲۰)انجام شد. سایر مقایسات آماری (آزمون دقیق فیشر و کای اسکوئر) نیز با استفاده از نرم افزار SPSS11.5 صورت گرفت.

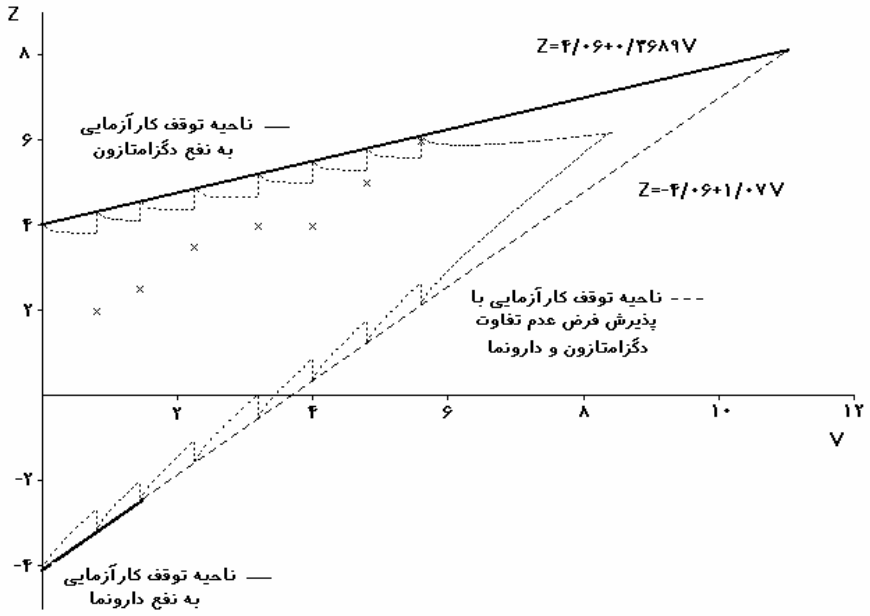
یافته ها

پایش نتایج با استفاده از روش دنباله ای مثلثی نشان داد که کارآزمایی در هفتمین تحلیل فیمابینی و پس از ورود ۱۴۰ بیمار در مطالعه(۷۰ نفر در گروه دگزامتازون و ۷۰ نفر در گروه دارو نما)، با پذیرش سودمندی دگزامتازون در کاهش لرز بعد از عمل، میتواند متوقف گردد(جدول ۱). نتایج کارآزمایی در هنگام توقف نشان داد که میزان بروز لرز بعد از عمل در گروه دگزامتازون ۱۱/٤ درصد و در گروه دارونما ۲۸/٦ درصد میباشد که این تفاوت از نظر آماری معنی داربود(آزمون مثلثی P=۰/۰۲). نمودار ۱ مسیر حرکت تفاوتهای

www.SID.ir

Archive of SID

درمانی را در طی پایش کارآزمایی نشان میدهد. همچنین پس از توقف کارآزمایی مشاهده شد که از ۱٤۰ بیمار حاضر در مطالعه ۵۸ نفر زن (٤۱/٤ درصد) و ۸۲ نفر مرد (۵۸/٦ درصد) بودند. جدول ۲ نشان میدهد که میزان بروز لرز بعد از عمل در مردان و زنان، به تفکیک در دو گروه دگزامتازون و دارونما از نظر آماری متفاوت نمیباشد(در گروه دگزامتازون۰/۰٦۷=p و در گروه دارونما ۰/٦۰۳=p). همچنین میزان بروز لرز بعد از عمل به تفکیک در هر یک از ٤ عمل جراحی، در دوگروه دگزامتازون و دارو نما، تفاوت معنی داری را نشان نداد (جدول۳). همچنین مقایسه تعداد بیماران در آزمون مثلثی(در هنگام توقف کارآزمایی n=۱٤۰) با طرح یک مرحله ای (n=۲۰۰) نشان داد که استفاده از آزمون مثلثی حجم کارآزمایی را به میزان ۳۰ درصد نسبت به طرح یک مرحله ای کاهش خواهد داد.



نمودار۱: مسیر حرکت تفاوتهای درمانی(بروز لرز بعد از عمل) در دو گروه دگزامتازون و دارونما، بر اساس V تحلیل فیمابینی در آزمون مثلثی

جدول۱: تعداد تحلیلهای فیمابینی، فراوانی تجمعی بیمارانی که از زمان شروع کارآزمایی تا زمان تحلیل فیمابینی در هر گروه درمانی دارای لرز بعد از عمل بوده اند* و مقادیر V و Z در آزمون مثلثی

تعداد تحلیلها	دگزامتازون	دارونما	کل	V	Z
۱	۰	٤	٤	۰/۸	۲
۲	۱	٦	۷	۱/٤٤	۲/۵
۳	۲	۹	۱۱	۲/۲۵	۳/۵
٤	٤	۱۲	۱٦	۳/۲	٤
۵	٦	۱٤	۲۰	٤	٤
٦	۷	۱۷	۲٤	٤/۸	۵
۷	۸	۲۰	۲۸	۵/٦	٦

* هر تحلیل فیمابینی هر بار پس از ورود یک گروه ۲۰ نفره(۱۰ نفر در گروه دگزامتازون و ۱۰ نفر در گروه دارونما) در کارآزمایی انجام میگرفت.
Z=مقدار اطلاعات جمع آوری شده از زنان شروع کارآزمایی تا زمان تحلیل فیمابینی
V=اختلاف دو روش درمانی در زمان تحلیل

جدول۲: بروز لرز بعد از عمل در مردان و زنان به تفکیک در گروه های درمانی(دگزامتازون) و شاهد(دارونما)

جنس	دگزامتازون		دارونما	
	با لرز (درصد)	بدون لرز(درصد)	با لرز (درصد)	بدون لرز(درصد)
زن	۱(۳/۳)	۲۹(۹٦/۷)	۸(۲۸/٦)	۲۰(۷۱/٤)
مرد	۷(۱۷/۵)	۳۳(۸۲/۵)	۱۲(۲۸/٦)	۳۰(۷۱/٤)

www.SID.ir

Archive of SID

جدول۳: بروز لرز بعد از عمل در جراحیهای مختلف به تفکیک در گروه های درمانی(دگزامتازون) و شاهد(دارونما)

نوع جراحی	دگزامتازون		دارونما		P
	تعداد کل بیماران	با لرز(درصد)	تعداد کل بیماران	با لرز(درصد)	
عمومی	۳۱	۱۰(۳۲/۲)	٤۲	٦(١٤/٣)	۰/۰۷
ارتوپدی	۲۵	۷(۲۸)	۸	۱(۱۲/۵)	۰/۳۷
اورولوژی	۹	۱(۱۱/۱)	۷	۱(١٤/٣)	۰/۹۹
ژینکولوژی	۵	۲(٤۰)	۱۳	۰(۰)	۰/۰٦

بحث

از نقطه نظر روش شناسی مطالعه حاضر تنها کارآزمایی بالینی در کشور است که با استفاده از روشهای دنباله ای مورد پایش و تحلیل قرار گرفته است. در روش متداول به منظور مقایسه دو درمان ابتدا حجم نمونه در مرحله طرح ریزی و قبل از شروع کارآزمائی و بر اساس خطای نوع اول (α)، توان آزمون ($1-\beta$) و اختلاف بین دو گروه درمانی تعیین می گردد. سپس مطالعه تا تکمیل حجم نمونه مورد نیاز در هر گروه درمانی ادامه خواهد یافت. بر مبنای این روش که طرح یک مرحله ای[1] یا طرح با حجم نمونه ثابت[2] نامیده می شود، اگر در مراحل اولیه کارآزمائی، اطلاعات جمع آوری شده شواهدی فراهم نمایند که نشان دهنده تفاوت آشکار بین دو درمان باشد، امکان توقف کارآزمائی در این مراحل وجود نخواهد داشت. این در حالیست که روشهای دنباله ای به گونه ای طراحی شده اند که امکان توقف کارآزماییها را در مراحل اولیه فراهم خواهند ساخت. در این مطالعه حجم نمونه لازم قبل از شروع کارآزمایی در طرح یک مرحله ای ۲۰۰ (۱۰۰ نفر در گروه دگزامتازون و ۱۰۰ نفر در گروه دارونما) برآورد گردید. این در حالیست که بر اساس آزمون مثلثی کارآزمایی با ورود ۱٤۰ بیمار (۷۰ نفر در گروه دگزامتازون و ۷۰ نفر در گروه دارونما) در مطالعه متوقف گردید. این نتیجه نشان میدهد که استفاده از روشهای دنباله ای به میزان قابل توجهی موجب صرفه جویی در وقت و هزینه سازمان دهندگان کارآزمایی خواهد شد. این روشها از خواص مطلوبی برخوردار بوده به نحوی که علی رغم انجام تحلیلهای متوالی در طی انجام کارآزمایی مجموع خطای همه این آزمونها از سطح از قبل تعیین شده فراتر نخواهد رفت. دلایل متعددی برای توقف زودهنگام یک کارآزمایی وجود دارد. اگر بین دو روش درمانی اختلاف وجود داشته باشد دلیل اخلاقی انگیزه اصلی توقف زود هنگام کارآزمایی است تا از تصادفی سازی بیماران به درمان نامناسب ترجلوگیری شود. اما اگر بین دو روش درمانی اختلافی وجود نداشته باشد دلیل اصلی برای توقف پیش از موعد کارآزمایی دلایل مالی و اقتصادی است(۱). البته ذکر این نکته ضروری است که روشهای دنباله ای را نباید به عنوان قوانین مطلق در تصمیم گیری برای توقف زود هنگام کارآزماییها در نظر گرفت. تصمیم گیری نهایی در این زمینه بر عهده کمیته مستقل نظارت وارزشیابی کارآزمایی است تا قبل از توقف کارآزمایی عوامل متعددی را در نظر بگیرند(۲۴-۲۱).

در هر حال مجریان این کارآزمایی علی رغم آنکه امکان توقف زود هنگام آن فراهم بود، کارآزمایی را تا رسیدن به حجم نمونه لازم در طرح یک مرحله ای (n=۲۰۰) ادامه دادند و در مطالعه قبل که بر اساس طرح یک مرحله ای انجام گرفت(۲۵) میزان بروز لرز بعد از عمل در گروه دگزامتازون و دارونما به ترتیب ۱۲٪ و ۳۱٪ برآوردگردید($p<0/001$) این در حالیست که در مطالعه حاضر این میزانها به ترتیب ۱۱/٤٪ و۲۸/٦٪ محاسبه شد(آزمون مثلثی $p=0/02$). بنابراین مطالعه ما با حجم نمونه کمتری به همان نتایج در مطالعه قبل یعنی کاهش معنی دارلرز بعد از عمل در گروه دگزامتازون نسبت به دارونما دست یافت.

از نقطه نظر بالینی مطالعه حاضر نشان داد که دوز کم دگزامتازون در مقایسه با دارونما لرز بعد از عمل را در جراحی های انتخابی اورولوژی،ژنیکولوژی،ارتوپدی وجراحی عمومی کاهش خواهد داد. همچنین مشاهده شد که بین مردان و زنان تفاوت معنی داری از نظر لرز بعد از عمل وجود ندارد. مطالعات گذشته نیز نشان میدهد که دگزامتازون مستقل از عواملی مانند سن، مدت زمان بیهوشی و نوع عمل جراحی باعث کاهش لرز بعد از عمل خواهد شد(۲٦،۱۵). بررسیهای انجام شده در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب قرار میگرفتند نشان داد که استفاده از دگزامتازون به غیر از کاهش تحمل گلوکز و اسیدوزمتابولیک خفیف هیچ عارضه مهم دیگری را ایجاد نخواهد کرد(۱۸،۱۷). همچنین در بیمارانی تحت عمل جراحی قلب قرار میگیرند mg/kg ۰/٦ دگزامتازون جهت کاهش لرز بعد از عمل پیشنهاد شده است(۱۸).به علاوه نتایج این مطالعات نشان داد که دگزامتازون علاوه بر کاهش لرز بعد از عمل، خارج کردن زودهنگام لوله داخل نای را تسهیل کرده و بروز تب بعد از عمل و فیبریلاسیون دهلیزی تازه ایجاد شده را نیزکاهش میدهد (۱۷، ۱۸).

لازم است تا در مطالعاتی گسترده تر اثر دگزامتازون بر کاهش لرز در انواع جراحیهای انتخابی به طور مجزا مورد بررسی قرار گیرد. همچنین امیدواریم که با توسعه و بسط روشهای دنباله ای مثلثی در کارآزماییهای بالینی، شاهد بهره مندی بیماران، مجریان و سازماندهندگان کارآزماییها از جنبه های اخلاقی و اقتصادی این روش باشیم.

1. Single stage design
2. Fixed sample design

www.SID.ir

Archive of SID

Reference

1. Jeninison C, Turnbull BW. Group Sequential Methods with Application to Clinical Trials. London, *Chapman and Hall*, 2000; PP: 24-127.
2. Whitehead J. Sequential Methods. In: Redmond C, Colton T, ed. *Biostatistics in Clinical Trials*. Chichester, John Wiley, 2002; PP: 414-422.
3. Whitehead J. Use of the Triangular Test in Sequential Clinical Trials. In: Crowley J, ed. *Hand Book of Statistics in Clinical Oncology*. New York,Marcel Dekker, 2001; PP: 211-228.
4. Whitehead J, Todd S. The double triangular test in practice. *Pharmaceut Statist* 2004; **3**(1): 39-50.
5. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; **70**: 659-663.
6. Fleming TR, Harrington DP, O'Brien PC. Designs for group sequential tests. *Control Clin Trials* 1984; **5**: 348-361.
7. Wang SK, Tsiatis AA. Approximately optimal one-parameter boundaries for group sequential trials. *Biometrics* 1987; **43**:193-199.
8. Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trials. *Chichester*: John Wiley, 1997; P: 70-133.
9. Pampallona S, Tsiatis AA. Group sequential designs for one-sided and two-sided hypothesis testing with provision for early stopping in favor of the null hypothesis. *J Stat Plan Infer* 1994; **42**:19-35.
10. Sebille V, Bellissant E. Comparison of the two-sided single triangular test to the double triangular test. *Control Clin Trials* 2001; **22**:503-514.
11. Sebille V, Bellissant E. Comparison of four sequential methods allowing for early stopping of comparative clinical trials. *Clin Sci* 2000; **98**: 569-578.
12. Hackett GH, Harris MNE, Plantevin OM, Pringle MH, Garrioch DB, Avery HM. Anesthesia for outpatient of pregnancy: a comparison of two anesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1982, **54**: 865-870.
13. Rout CC, Rocke DA, Levin J, Gouws E, Reddy D. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 1993, **79**: 262-269.
14. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: Epidemiology, pathophysiology and approaches to prevention and management. *Minerva Anestesiol* 2003; **69**(5): 438-442.
15. Horn EP, Standl T, Sessler DI, Knobelsdorff GV, Buchs C, am Esch JS. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperdine or clonidine. Anesthesiology 1998; **88**: 103-113.
16. Erap JK, Finlayson DC. Urinary blader/pulmonary artery temperature ratio of less than 1: Shivering in cardiac surgical patients. *Am J Crit Care* 1992; **2**: 43-52.
17. Yared JP, Starr NJ, Torres FK, Bashoure CA, Bourdakos G, Pidemonte M, et al. Effects of single dose, post-induction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 1420-1424.
18. Yared JP, Starr NJ, Hoffmann-Hogg L, Bashour CA, Insler SR, O'connor M, et al. Dexamethasone decreases the incidence of shivering after cardiac surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 1998; **87**:795-799.
19. پوکاک، استوارت. *کارآزمایی های بالینی*. سیدمحمد تقی آیت اللهی ۱۳۸۰. شیراز: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شیراز، صفحات ۱۱۵ تا ۱۵۰.
20. Brunier H, Whitehead J. PEST3.0 *Operating Manual*. The University of Reading, England, 1993; P: 54-137.
21. DeMets DL, Lan K.K.G. Interim Analysis. The alpha spending function approach. *Stat Med* 1994; **13**: 1341-1352.
22. Fleming TR, DeMets DL. Monitoring of clinical trials: issues recommendations. *Control Clin Trials* 1993; **14**: 183-197.
23. Korn EL, Simon R. Data monitoring committees and problems of lower-than-expected accrual or even rates. *Control Clin Trials* 1996; **17**: 526-535.
24. Pocock SJ. The role of external evidence in data monitoring of a clinical trial (with discussion). *Stat Med* 1996; **15**: 1285-1298.
25. Khosravi A, Moinvaziri MT, Esmaili MH, Farbood AR, Nik-khoo H, Yarmohammadi H. Treatment of postoperative Shivering with Dexamethasone: A prospective randomized clinical trial. *Irn J of Med* Sci. 2002; **27**(1): 15-17.
26. Spaniol SE, Bond EF, Brengelmann GL, Savage M, Pozos SR. Shivering following cardiac surgery: predictive factors, consequences, and characteristics. *Am J Crit Care*1994; **3**: 356-367.

www.SID.ir