

## شناسایی عوامل خطر زمان تا ترخیص‌های مکرر بیماران دچار اختلال دوقطبی با استفاده از مدل درستمایی تاوانیده دارای شکنندگی مشترک گاما در مقایسه با مدل بدون شکنندگی

سیده سولماز طاهری: کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. solmaz.taheri.1990@gmail.com  
 محمدرضا خدایی اردکانی: گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. kh.ardakani@uswr.ac.ir  
 مسعود کریملو: دکتری، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. mkarimlo@yahoo.com  
 \* مهدی رهگذر: دکتری، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول). m\_rahgozar2003@yahoo.com.au

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۱۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** شناسایی عوامل خطر برای بیماری با عودهای مکرر دارای اهمیت است. اولین عود بیماری نمی‌تواند سابقه بیماری را به طور کامل منعکس کند و برخی از اطلاعات با ارزش از دست می‌رود. این مطالعه با هدف تحلیل زمان تا ترخیص‌های مکرر بیماران دچار اختلال دوقطبی و شناسایی عوامل خطر آن انجام شد.

**روش کار:** در مطالعه‌ای طولی از اطلاعات ۲۲۶ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی بستری در مرکز آموزشی - درمانی روانپزشکی رازی تهران که به طور تصادفی انتخاب گردیدند استفاده شد. هم بستگی بین زمان تا ترخیص‌ها، با واریانس متغیری تصادفی سنجیده شد. مدل‌های نیمه پارامتری بدون شکنندگی و نیمه پارامتری با شکنندگی مشترک گاما بر طول زمان تا ترخیص‌های مکرر بیماران و داده‌ها برازش و با استفاده از نرم‌افزار R3.1.1 تحلیل شد.

**یافته‌ها:** از مجموع ۲۲۶ بیمار، ۶۵/۳ درصد مرد (۱۴۷ نفر) و بقیه زن بودند. میانگین سن آغاز اختلال دوقطبی در زنان  $25 \pm 8$  و در مردان  $27 \pm 9$  سال بود. ۴۳/۳ درصد بیماران اقدام به خودکشی کرده بودند. ۶۵/۱ درصد سابقه‌ی بستری قبلی و ۵۸/۵ درصد بیماران سابقه‌ی بیماری را در خانواده‌ی خود گزارش کرده‌اند. در مدل نیمه پارامتری بدون شکنندگی متغیرهای سن آغاز بیماری ( $p=0/009$ )، سابقه‌ی بستری قبلی ( $p=0/050$ )، ثبات تشخیص ( $p<0/001$ )، بر مخاطره زمان تا ترخیص‌های مکرر بیماران تاثیر گذار هستند. همچنین همبستگی بین زمان تا ترخیص‌های مکرر در مدل نیمه پارامتری باشکنندگی گاما ( $p<0/001$ )، معنی‌دار گزارش شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به مشاهده و وجود هم بستگی بین زمان تا ترخیص‌های مکرر، اقدامات پیگیرانه و شناسایی راه‌هایی به منظور کاهش احتمال بازگشت اختلال دوقطبی به خصوص برای بیمارانی که عود را در سنین پایین‌تری تجربه می‌کنند، بیماران با سابقه‌ی بستری قبلی و بیمارانی که در تشخیص آنها ثبات وجود ندارد، حائز اهمیت است.

**کلیدواژه‌ها:** عود اختلال دوقطبی، پیشامدهای بازگشتی، درستمایی تاوانیده، مدل شکنندگی مشترک.

### مقدمه

طبق تعریف کاپلان اختلال دوقطبی (Bipolar disorder) یک بیماری ناتوان‌کننده و تکرارشونده‌ی روان‌شناختی است که با اپیزودهای متناوب افسردگی (Depression) و شیدایی (Manic) شناخته می‌شود (۱). به عبارت دیگر اختلال دوقطبی یک بیماری مزمن روان‌پزشکی است که در رده‌ی اختلالات خلقی قرار می‌گیرد و منجر به مشکلات جدی در بیمار، خانواده‌اش و اجتماع می‌شود (۲). اختلال دوقطبی که به بیماری افسردگی شیدایی معروف است، یکی از

اختلالات چالش‌برانگیز روان‌پریش (Psychotic) می‌باشد که تأثیر منفی در زندگی بیماران می‌گذارد. بیش از ۶ درصد این بیماران در دهه‌ی دوم تشخیص بیماری‌شان بر اثر خودکشی جان خود را از دست می‌دهند (۳). اختلال دوقطبی از اپیزودهای بازگشتی افسردگی و شیدایی تشکیل شده است که به دو دسته‌ی دوقطبی نوع یک و دوقطبی نوع دو تقسیم می‌شود. اختلال دو قطبی نوع یک شامل اپیزودهای مانیک است در حالی که اختلال نوع دو فقط شامل اپیزودهای شبه مانیک می‌باشد (۴). در تحقیقی که در سال ۲۰۱۱ در

تأثیرگذار است، این ویژگی در علم آمار شکنندگی (Frailty) نامیده می‌شود. مدل‌های شکنندگی در مواردی که ویژگی‌های فردی افراد که با عنوان شکنندگی شناخته می‌شوند، ترخیص‌های بعدی بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهند مورد استفاده قرار می‌گیرند. در مدل‌های شکنندگی مشترک (Shared frailty) برای تکرارهای ترخیص هر فردی یک شکنندگی در نظر گرفته می‌شود به طوری که شکنندگی افراد از یکدیگر مستقل است. معمولاً شکنندگی را برای سنجش متغیرهای غیرقابل اندازه‌گیری در مدل در نظر می‌گیرند که برای برآورد ضرایب مدل به روش EM نیاز است. این روش محاسبات پیچیده‌ای نیاز دارد و به‌کندی پیش می‌رود از طرفی برای محاسبه‌ی واریانس به محاسبات اضافی دیگری نیاز است که در نرم‌افزارهای جدید گسترش پیدا نکرده است. مدل‌های زیادی بر داده‌های پیشامدهای بازگشتی برازش داده شده است که مدل‌های حاشیه‌ای و شرطی دو گروه عمده‌ی این مدل‌ها هستند. مشکلی که در این مدل‌ها وجود دارد زیاد شدن تعداد متغیرهاست و عملاً برازش مناسبی صورت نمی‌گیرد که با به‌کارگیری مدل درست‌نمایی توانیده بهبود پیدا می‌کند (۱۳). مدل‌های درست‌نمایی توانیده جایگزین مناسبی برای روش‌های پیچیده‌ی برآوردی هستند. در مدل‌های درست‌نمایی توانیده شکنندگی به‌عنوان یک ضریب اضافی رگرسیونی که توسط تابع جریمه محدود شده است به لگاریتم تابع درست‌نمایی اضافه می‌شود. همچنین روش‌های معمول برآورد تابع به روش کاکس به‌راحتی می‌توانند توسط روش‌های توانیده برازش شوند. سرعت اجرا در این روش بالاست و پارامترها و واریانس آن‌ها را برآورد می‌کند. این مطالعه با هدف تحلیل زمان تا ترخیص‌های مجدد در بیماران دچار اختلال دوقطبی و شناسایی عوامل خطر آن با استفاده از مدل درست‌نمایی توانیده با شکنندگی مشترک که همبستگی زمان‌های عود را تبیین می‌کند انجام شد.

یازده کشور برزیل، بلغارستان، کلمبیا، هند، ژاپن، لبنان، مکزیک، نیوزلند، رومانی، شنزن و آمریکا در سه قاره‌ی آسیا، آمریکا و اروپا انجام شد، میان‌ه‌ی سن شروع بیماری ۲۵ سال گزارش شد. شیوع دوقطبی نوع یک، ۰/۰۶ درصد و نوع دو ۰/۰۴ درصد (زن‌ها با شیوع بیشتر) تخمین زده شد، اگرچه در تحقیقات قبلی زن و مرد شیوع یکسانی داشتند اما در این مطالعه مردها بیشتر بودند (۵). عوامل محیطی و ژنتیکی نقش بسیاری در بروز این بیماری دارند. بدرفتاری‌های جنسی و فیزیکی در دوران کودکی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی دو برابر افراد سالم است و نیز این تجربه‌ی تلخ دوران کودکی با شدت بیماری و آغاز زود هنگام آن نیز رابطه دارد (۶). اختلال دوقطبی تأثیر منفی بسیاری در زندگی بیماران می‌گذارد، به طوری که بیشتر از تمام انواع سرطان‌ها و بیماری‌های اعصاب مانند فلج اطفال و آلزایمر باعث از دست دادن سال‌های زندگی تطبیق شده با ناتوانی است (۷). بسیاری از مطالعات به بررسی تأثیر عواملی چون سابقه‌ی خانوادگی و مصرف مواد در بروز اختلال دوقطبی پرداخته‌اند (۸). برخی مطالعات زمان بین ترخیص‌های بیماران و زمان‌های عود آن‌ها را با استفاده از روش‌های معمولی کاکس برآورد کرده‌اند (۹-۱۱). در این مطالعات به بررسی طول زمان تا ترخیص‌های مکرر اختلال دوقطبی با در نظر گرفتن همبستگی افراد و تأثیر ویژگی‌های فردی بر زمان‌های عود پرداخته نشده است، لذا در این مقاله سعی داریم تا عوامل مؤثر بر زمان تا ترخیص‌های مجدد بیماری را با استفاده از مدل مناسب آماری شناسایی کنیم. اگر هر بار عود اختلال دوقطبی را یک پیشامد در نظر بگیریم در این صورت هر بیمار می‌تواند بیش از یک پیشامد را تجربه کند که به این نوع داده‌ها پیشامدهای بازگشتی می‌گوییم. مهم‌ترین ویژگی داده‌های پیشامدهای بازگشتی آن است که مشاهدات زمان‌های مربوط به یک فرد از یکدیگر مستقل نیستند و بین مشاهدات هر فرد همبستگی وجود دارد (۱۲). می‌دانیم که علاوه بر متغیرهایی که جمع‌آوری شده ویژگی‌های ناشناخته تک تک افراد نیز در سیر بیماری آن‌ها

## روش کار

در این مطالعه‌ی طولی گذشته‌نگر، ۲۲۶ بیمار که اولین عود اختلال دوقطبی آن‌ها از آغاز سال ۱۳۷۲ تا سال ۱۳۹۲ رخ داده بود و حداقل یکی از عودهای ثبت‌شده‌ی آن‌ها اختلال دوقطبی بود به روش نمونه‌گیری در دسترس از بین این نوع بیماران که در بیمارستان آموزشی-درمانی روان‌پزشکی رازی وابسته به دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی تهران به‌طور مکرر بستری شده بودند انتخاب شدند و اطلاعات آن‌ها شامل زمان تا ترخیص‌های مکرر، سن، جنس، تشخیص نهایی روان‌پزشک مربوطه در هر عود، نوع اختلال (یک و دو)، سابقه‌ی خانوادگی بیماری روانی، علائم سایکوز، سابقه بستری قبلی، وضعیت تأهل، مصرف مواد، اقدام به خودکشی گردآوری شد. با توجه به اینکه بیمار در عودهای مکرر توسط روان‌پزشکان چه تشخیصی دریافت کرده به هر بیمار در طول دوران مطالعه متغیری به نام ثبات تشخیص اختصاص داده شد. بیماری که در تمام عودها دچار اختلال دوقطبی تشخیص داده شده بود دارای ثبات تشخیص تلقی شد. مدت‌زمان از آغاز بیماری تا شروع عودهای مکرر در مقیاس ماه ثبت گردید. اگر  $i$  نشانگر تعداد افراد و  $j$  نشانگر تکرار پیشامد در هر فرد باشد به‌طوری‌که  $(j = 1, \dots, n_i)$  و  $(i = 1, \dots, G)$  و فرض کنیم  $T_{ij}$  زمان‌های تکرار عودها و  $C_{ij}$  زمان سانسور شدن (Censoring) و  $L_{ij}$  زمان بریده‌شده چپ (Left truncated) باشد. مشاهدات  $Y_{ij}$  مساوی با  $\min(T_{ij}, C_{ij})$  تعریف و تابع نشانگر  $\delta_{ij} = I_{\{Y_{ij}=T_{ij}\}}$  است، آنگاه تابع خطر با شکنندگی مشترک

$$\lambda_{ij}(t|v_i) = v_i \lambda_0(t) \exp(\beta^T X_{ij}) = v_i \lambda_{ij}(t)$$

است که در آن  $\lambda_0(t)$  تابع خطر پایه و  $X_{ij}$  بردار متغیرهای مخدوشگر با بردار ضرایب  $\beta$  است و  $v_i$  اثر تصادفی  $i$  امین فرد است که فرض می‌کنیم از توزیع گاما با میانگین یک پیروی می‌کند.

$$E(v_i) = 1 \text{ و } var(v_i) = \theta \quad \Gamma = \left(\frac{1}{\theta}, \frac{1}{\theta}\right)$$

لگاریتم تابع احتمال حاشیه‌ای به صورت

$$l(\Phi) = \sum_{i=1}^G \left\{ \left[ \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \ln \lambda_{ij}(Y_{ij}) \right] - \left( \frac{1}{\theta} + m_i \right) \ln \left[ 1 + \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_{ij}(Y_{ij}) \right] + \frac{1}{\theta} \ln \left[ 1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} \Lambda_{ij}(L_{ij}) \right] + I_{\{m_i \neq 0\}} \sum_{k=1}^{m_i} \ln(1 + \theta(m_i - k)) \right\}$$

می‌باشد که در آن  $\Phi = (\lambda_0(\cdot), \beta, \theta)$  به‌طوری‌که،  $\Lambda_0(\cdot)$  تابع تجمع‌ی خطر پایه و  $m_i = \sum_{j=1}^{n_i} I_{\{\delta_{ij}=1\}}$  تعداد تکرار پیشامدها برای فرد  $i$ ام می‌باشد. برآورد پارامترها در این روش با استفاده از الگوریتم مارگارت (Marquardt) انجام می‌شود که ترکیبی از روش نیوتون - رافسن (Newton Raphson) و تندترین شیب (Steepest descent) می‌باشد. اگر در این مدل شکنندگی در نظر گرفته نشود، مدل کاکس بدون شکنندگی، اگر تابع خطر پایه فاقد توزیع مشخص باشد، مدل نیمه پارامتری با شکنندگی مشترک گاما (۱۴). در شکنندگی با توزیع گاما وابستگی بازگشت‌های بعدی بیشتر از عودهای اولیه در نظر گرفته می‌شود (۱۵). امکان مرگ برای برخی از بیماران، فرار از بیمارستان و خروج با اصرار با دادن نوشته کتبی به‌عنوان سانسور راست در نظر گرفته شد. معیار درست‌نمایی با اعتبارسنجی متقابل (Likelihood cross Validation) برای مقایسه‌ی مدل‌ها استفاده شده است (۱۶). برای تحلیل داده‌ها از مدل‌های پیشامدهای بازگشتی با استفاده از درست‌نمایی توانیده شامل مدل نیمه پارامتری کاکس و مدل شکنندگی مشترک گاما در نرم افزار R3.1.1 استفاده شد.

## یافته‌ها

از مجموع ۲۲۶ بیمار، ۶۵/۳ درصد مرد (۱۴۷ نفر) و بقیه زن بودند. میانگین سن آغازاختلال دوقطبی در زنان  $25 \pm 8$  و در مردان  $27 \pm 9$  سال بود. ۲۶/۵ درصد زنان (۶۰ نفر) و ۱۶/۸ درصد مردان (۳۸ نفر) اقدام به خودکشی کرده‌اند. در

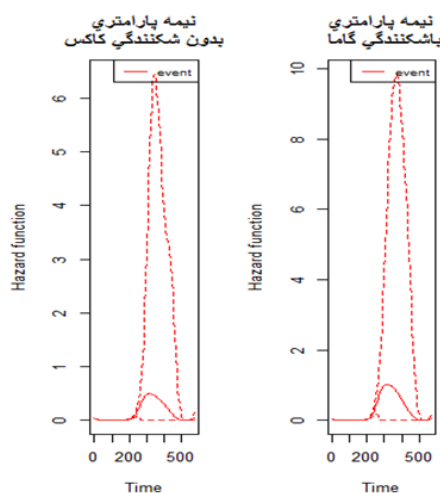
جدول ۱- توزیع متغیرها به تفکیک جنسیت در بیماران دچار اختلال دوقطبی

متغیر	جنس	زن		مرد		کل
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
سابقه خانوادگی	دارد	۵۳	۲۳/۵	۷۹	۳۴/۹	۱۳۲
	ندارد	۲۶	۱۱/۵	۶۸	۳۰/۰	۹۴
خودکشی	کرده	۶۰	۲۶/۵	۳۸	۱۶/۸	۹۸
	نکرده	۸۷	۳۸/۵	۴۱	۱۸/۲	۱۲۸
سابقه بستری روان	دارد	۵۶	۲۴/۸	۹۱	۴۰/۳	۱۴۷
	ندارد	۱۵	۶/۶	۳۲	۱۴/۲	۴۷
درمان سرپایی	دارد	۸	۳/۵	۲۴	۱۰/۶	۳۲
	ندارد	۳۹	۱۷/۳	۵۲	۲۳/۰	۹۱
ثبات تشخیص	دارد	۴۰	۱۷/۷	۹۵	۴۲/۰	۱۳۵
	ندارد	۳۰	۱۳/۲	۵۹	۲۶/۱	۸۹
وضعیت تاهل	متاهل	۳۶	۱۵/۹	۷۲	۳۱/۹	۱۰۸
	مجرد	۱۳	۵/۸	۱۶	۷/۰	۲۹
نوع اختلال	میکس	۲۹	۲/۵	۱۵	۱/۲	۴۴
	شیدا	۳۶۵	۳۳/۴	۶۷۶	۶۱/۸	۱۰۴۱
علائم سایکوز	افسردگی	۹	۰/۷	۶	۰/۴	۱۵
	دارد	۷۲	۳۱/۸	۱۳۲	۵۸/۴	۲۰۴
مصرف مواد	ندارد	۷	۳/۱	۱۵	۶/۶	۲۲
	داشته	۲۲	۹/۸	۹۷	۴۲/۹	۱۱۹
نداشته	۵۷	۲۵/۲	۵۰	۲۲/۱	۱۰۷	

روند بیماری است از این رو مدلی که شکنندگی افراد را در نظر نگیرد مدل مناسبی نخواهد بود. از طرفی مدل نیمه پارامتری با شکنندگی گاما معیار اعتبار سنجی متقابل کمتری نسبت به مدل نیمه پارامتری بدون شکنندگی دارد ( $3/979 > 3/717$ ). بنابراین می توان گفت مدلی که شکنندگی داده ها را در نظر می گیرد مدل معتبرتری می باشد.

۲۳/۵ درصد خانواده زنان (۵۳ نفر) و ۳۴/۹ درصد خانواده مردان (۷۹ نفر) سابقه اختلال دوقطبی وجود داشته است. ۵۹/۷ درصد بیماران (۱۳۵ نفر) در مراجعات مکررشان علاوه بر اختلال دوقطبی تشخیص دیگری از سوی روان پزشکان دریافت نموده اند. ۴۷/۸ درصد (۱۰۸ نفر) بیماران مجرد و ۳۹/۳ درصد (۸۹ نفر) متاهل بوده اند. ۹۰/۳ درصد بیماران (۲۰۴) علائم سایکوز دارند و ۵۲/۷ درصد (۱۱۹) سوء مصرف مواد داشته اند (جدول ۱).

در مدل نیمه پارامتری که بدون در نظر گرفتن شکنندگی برازش شد، اثر سن در آغاز بیماری ( $p = 0/009$ )، سابقه بستری ( $p = 0/05$ ) و ثبات تشخیص ( $p < 0/001$ ) معنی دار گزارش شد. در مدل نیمه پارامتری با شکنندگی مشترک گاما، سن در آغاز بیماری ( $p = 0/035$ ) و ثبات تشخیص ( $p < 0/001$ ) معنی دار شدند. پارامتر شکنندگی در مدل نیمه پارامتری شکنندگی مشترک گاما ۰/۱۴۸ با سطح اطمینان بالایی معنی دار گزارش شد ( $p < 0/001$ ) (جدول ۲). صفر نبودن پارامتر شکنندگی در مدل نیمه پارامتری شکنندگی مشترک گاما حاکی از وجود تأثیر عوامل فردی در



نمودار ۱- مقایسه تابع خطر پایه در دو مدل

جدول ۲- برآورد پارامترها در مدل های برازش شده: نیمه پارامتری بدون شکنندگی کاکس، نیمه پارامتری باشکندگی مشترک گاما

نیمه پارامتری باشکندگی مشترک گاما			نیمه پارامتری بدون شکنندگی کاکس			مدل ها
$\hat{\beta}_i$	مقدار احتمال	نسبت مخاطره	$\hat{\beta}_i$	مقدار احتمال	نسبت مخاطره	متغیر
-۰/۰۱۲	۰/۰۳۵	۰/۹۹	-۰/۰۱۲	۰/۰۰۹	۰/۹۹	سن
-۰/۰۳۴	۰/۷۳۸	۱/۰۴	-۰/۰۱۹	۰/۸۰۷	۱/۰۲	جنس (مرد)*
-۰/۰۸۲	۰/۶۹۱	۰/۹۲	-۰/۰۷۴	۰/۶۸۸	۱/۰۸	نوع دوقطبی (میکس)
-۰/۰۱۱	۰/۹۷۸	۱/۰۱	-۰/۰۳۱	۰/۹۴۰	۱/۰۳	شیدایی
-۰/۱۸۴	۰/۱۳۹	۱/۲۰	-۰/۱۸۶	۰/۰۵۰	۱/۲۱	افسردگی
-۰/۰۷۶	۰/۶۵۴	۰/۹۳	-۰/۰۶۹	۰/۶۱۸	۰/۹۳	سابقه‌ی بستری (ندارد)
-۰/۰۹۹	۰/۳۳۱	۱/۱۰	-۰/۱۱۵	۰/۱۵۴	۱/۱۲	دارد
-۰/۱۴۹	۰/۲۹۲	۱/۱۶	-۰/۱۶۸	۰/۱۳۰	۱/۱۸	درمان سرپایی
-۰/۴۵۵	<۰/۰۰۱	۱/۵۸	-۰/۴۴۲	<۰/۰۰۱	۱/۵۶	وضعیت تاهل (متاهل)
-۰/۱۵۰	۰/۱۳۸	۱/۱۶	-۰/۱۴۶	۰/۰۶۱	۱/۱۶	مجرد
-۰/۰۷۴	۰/۵۹۷	۱/۰۸	-۰/۰۰۱	۰/۹۸۷	۱/۰۰	طلاق
-۰/۱۴۲	۰/۱۵۷	۱/۱۵	-۰/۱۳۵	۰/۰۸۷	۱/۱۴	ثبات تشخیص (ندارد)
-۰/۰۱۰	۰/۹۰۸	۰/۹۹	-۰/۰۰۷	۰/۹۱۰	۱/۰۱	سابقه خانوادگی (ندارد)
	$\theta = ۰/۱۴۸$					علایم سایکوز (ندارد)
	$P < ۰/۰۰۱$ ، $SE = ۰/۰۴۱$					مصرف مواد (نداشته)
	$LCVa = ۳/۷۱۷$			$LCVa = ۳/۹۷۹$		خودکشی (نکرده)
						کرده
						پارامتر شکنندگی
						خطای معیار، مقدار احتمال
						شاخص مقایسه‌ی مدل ها

\*در تمام متغیرها رده‌ی مرجع در پرانتز درج شده است

۱۹). این بیماری سبب ناتوانی، معلولیت و ناراحتی در بیمار و خانواده‌اش می‌شود (۲۰). علائم شدید بیماری می‌تواند منجر به بستری شدن در بیمارستان شود و عودهای مکرر و عوارض اجتماعی بیماری از جمله ولخرجی، رفتارهای بی‌محابای جنسی، رفتار تخریبی و تهییجی سبب آسیب‌های فراوان از جمله شخصیتی، روانی، خانوادگی، اقتصادی و شغلی می‌شود (۱۷). در سال ۲۰۰۶ این اختلال در رده ششم علت کلی ناتوانی‌های ناشی از بیماری‌ها بود (۱۶). بیش از ۶۰ درصد این بیماران سوء مصرف مواد دارند و ۲۰ تا ۵۰ درصد آن‌ها اقدام به خودکشی می‌کنند و حدود ۱۷ درصد آن‌ها با خودکشی می‌میرند (۱۸). در کتاب DSM ویرایش پنجم شیوع ۰/۴۵ درصدی برای اختلال دوقطبی نوع یک گزارش شده است (۲۱). باتوجه به شیوع بالای بیماری در دنیا و از جمله کشور ایران و هزینه و عوارض خانوادگی و اجتماعی

سابقه‌ی بستری که در مدل بدون شکنندگی معنی‌دار گزارش شده در صورتی که شکنندگی در نظر گرفته شود معنی‌دار نیست. به نظر می‌رسد که سابقه‌ی بستری بیماران در شکنندگی تک تک افراد تأثیر گذار است ولی اثر آن بر روی زمان تا ترخیص بیماران از طریق دیگر متغیرها اعمال می‌شود. در هر دو مدل نیمه پارامتری تابع خطر پایه بسیار نزدیک به توزیع نرمال است (نمودار ۱).

### بحث و نتیجه‌گیری

اختلال خلقی دوقطبی یکی از بیماری‌های اساسی روان‌پزشکی است که با ناراحتی و ناتوانی‌های زیادی همراه است. این اختلال با عودهای مکرر همراه می‌شود و تا ۹۰ درصد بیماران عود را تجربه می‌کنند خطر عود در دو سال اول پس از اولین عود حدود ۶۰ درصد و در مدت ۵ سال بعد حدود ۷۵ درصد است (۱۷-)

از بیماری‌هایی که اولین عود خود را در سنین بالاتر تجربه می‌کنند در خطر تجربه‌ی زودتر عود بعدی قرار دارند. در مطالعاتی که تاکنون انجام شده قطع درمان به هر دلیلی از سوی بیمار یا پزشک به‌عنوان یکی از عوامل خطر در زمان تا عود بیماری گزارش شده است. در این مطالعه به دلیل ناقص بودن این متغیر در پرونده‌ها سنجش اثر آن مقصور نشد و به‌عنوان یکی از محدودیت‌های مطالعه محسوب می‌شود. از دیگر محدودیت‌ها ی مطالعه نبودن برنامه‌ی مدل نیمه پارامتری شکنندگی مشترک نرمال به منظور برازش و مقایسه با شکنندگی گاما است. برازش مدل‌های بقای بازگشتی توسط الگوریتم EM و مقایسه‌ی آن‌ها با مدل‌های درست‌نمایی توانیده برای مطالعات بیشتر پیشنهاد می‌شود.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که مراتب قدردانی خود را از مسئولین محترم مرکز آموزشی-درمانی روان پزشکی رازی تهران که امکان انجام این تحقیق را فراهم نمودند و سرکار خانم آشوری مسئول محترم بایگانی این مرکز که همکاری ارزنده‌ای در جمع‌آوری داده‌های این پژوهش داشتند به عمل آورند.

### منابع

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.567-580.
2. Bhugra D, Flick GR. Pathways to care for patients with bipolar disorder. Blackwell Munksgaard; 2005. 34(5)456-463.
3. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. Arch Gen Psychiatry; 2011.68:1058-64.
4. Johnson SL, Morriss R, Scott J, Paykel E, Kinderman P, Kolamunnage-Dona R, et al. Depressive and manic symptoms are not opposite poles in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand; 2011.123:206-10.
5. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry;

ناشی از بیماری (۲۲)، پیش‌گیری از این بیماری از اولویت‌های بهداشتی درمانی تلقی می‌شود. این مطالعه برای بررسی اینکه چه عواملی در زمان تا ترخیص‌های مکرر این بیماری نقش مهم‌تری دارند انجام گرفته است. در این مطالعه شیوع مردان بیش از زنان بود (۶۵/۳ در مقابل ۳۴/۷ درصد) اما اثر جنسیت بر روی عودهای مکرر بیماری در هر دو مدل معنی‌دار گزارش نشد. اگرچه در مطالعات مختلف اختلال دوقطبی در مردان شیوع بیشتری داشته، بیماران صرف نظر از جنسیت شان در معرض عودهای بعدی بیماری قرار دارند (۲۳-۲۵). در هر دو مدل اثر نوع اختلال دوقطبی معنی‌دار گزارش نشد. در مطالعه‌ی سیمپندل و همکاران بر روی اختلال دوقطبی اثر نوع اختلال معنی‌دار گزارش نشد (۲۶). در این مطالعه داشتن سابقه‌ی خانوادگی تأثیر چندانی در عودهای بعدی بیماری نداشت. لینچ و همکاران گزارش کردند که سابقه‌ی خانوادگی مثبت تأثیر چندانی در افزایش زمان عودهای بعدی بیمار ندارد. در مطالعه آنان که با استفاده از مدل رگرسیون کاکس معمولی بر روی زمان تا بستری شدن مجدد بیماران دارای اختلال دوقطبی و اسکیزوفرنی و افسردگی شدید صورت گرفت اختلاف معنی‌داری در زمان عود مکرر بیماران دارای سابقه‌ی خانوادگی مثبت، گزارش نشد (۲۷) هرچند در مطالعه‌ی استرگارد و همکاران، سابقه‌ی خانوادگی مثبت معنی‌دار گزارش شد (۲۸). در این مطالعه متغیر وضعیت تأهل بیمار تأثیری در عودهای بعدی نداشت. در مطالعه ساجاتوویک و همکاران، وضعیت تأهل پس از کنترل سایر متغیرها اثر معنی‌داری نداشت (۲۹). متغیر ثبات تشخیص در هر دو مدل با احتمال بالایی معنی‌دار گزارش شد ( $p < 0.001$ ). بیماران که در مراجعات مکررشان علاوه بر اختلال دوقطبی تشخیص دیگری دریافت کرده‌اند ۱/۵۸ برابر بیش از بیماران که در مراجعات مکررشان به بیمارستان تشخیص یکسانی از سوی روان‌پزشکان دریافت نموده‌اند در خطر عود مکرر بیماری قرار دارند. اثر سن در آغاز بیماری در هر دو مدل معنی‌دار گزارش شد. بیماران که اولین عود خود را در سنین پایین‌تر تجربه می‌کنند ۱/۰۱ بار بیش

46(2):98-104.

20. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *Am jPsychiatry*; 2006. 163(9):1561-1568.

21. Henry C, Van den BD, Bellivier F, Etain B, Rouillon F. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003

22. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angest J. Reevaluation the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorder. *J Affect Disorder*; 2000. 59(suppl 1):5-30.

23. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am j Psychiatry* 155:5, May; 2014.

24. Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Kelle MB. Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 1999. 99(2):110-119.

25. Leibenluft E. Gender differences in major depressive disorder and bipolar disorder. *CNS spectrums*; 1999. 4(10):25-33.

26. Simhandl C, König B, Amann BL. A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients. *J Clin Psychiatry*; 2014. 75(3):254-62

27. Lin CH, Chen MC, Chou LS, Lin CH, Chen CC, Lane HY. Time to rehospitalization in patients with major depression vs. those with schizophrenia or bipolar I disorder in a public psychiatric hospital. *Psychiatry Res*; 2010. 180(2-3):74-9.

28. Ostergaard SD, Waltoft BL, Mortensen PB, Mors O. Environmental and familial risk factors for psychotic and non-psychotic severe depression. *J Affect Disord*; 2013. 147(1-3):232-40.

29. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 2006. 8:232-241.

2011. 68:241-51.

6. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 2008. 10:867-76.

7. WHO. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization; 2002. 54:349-356.

8. Susan A, Haeri S, Cohen LJ, Ten A, Barron E, Galynker I, et al. Predictors of relapse in bipolar disorder: a review. *Journal of Psychiatric Practice*; 2006. 12(5): 269-282.

9. Wang MC. Gap time bias in incident and prevalent cohorts. *Statistica Sinica*; 1999. 9(4):999-1010.

10. Leelahanaj Th, Kongsakon R, Chooanichvong S, Tangwongchai S, Paholpak S, Kongsuk T H. Time to relapse and remission of bipolar disorder: findings from a 1-year prospective study in Thailand. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 2013. 9:1249-1256.

11. Lin CH, Kuo CH, Liu RY, Huang CW, Chen CH. Factors affecting time to rehospitalization for Chinese patients with bipolar I disorder in Taiwan. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*; 2009. 43(10): 927-933.

12. Hongyu Y, Lu L, Wu M, Stevens M, Wegbreit E, Fitzgerald J, et al. Time course of recovery showing initial prefrontal cortex changes at 16 weeks, extending to subcortical changes by 3 years in pediatric bipolar disorder. *Journal of affective disorders*; 2013. 150(2): 571-577.

13. Terry MT, Patricia MG, Pankratz VS. Penalized Survival Models and Frailty. Technical Report; 2000. 66:876-884.

14. Virginie RY, Mazroui RG. Frailtypack: An R Package for the Analysis of Correlated Survival Data with Frailty Models Using Penalized Likelihood Estimation or Parametrical Estimation. *Jstatsoft*; 2012. 47(4):435-450.

15. Hougaard P. Frailty models for survival data. *Lifetime data analysis*; 1995. 1(3):255-273.

16. Nikulin MS, Commenges D, Huber C. Probability, statistics and modelling in Public Health. USA: Springer; 2006.

17. Revicki DA, Hanlon J, Martin S, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Lynch F, et al. Patient based utilities for bipolar disorder related health state. *J.jad*; 2005. 87(2-3): 203-210.

18. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*; 2013. 380(9859):2224-2260.

19. Chad D, Morris, David JM, Stephen R. Care satisfaction, hope, and life functioning among adults with bipolar disorder. *comppsy*; 2005.





## Identifying risk factors of time to releases in patients with bipolar disorder using penalized likelihood model with shared gamma frailty compared with with-out frailty model

**Seyede Solmaz Taheri**, MSc, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. solmaz.taheri.1990@gmail.com

**Mohamad Reza Khodayie Ardakani**, MD, Department of Psychiatric, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. kh.ardakani@uswr.ac.ir

**Masoud Karimlou**, PhD, Department of Psychiatric, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. mkarimlo@yahoo.com

**\*Mehdi Rahgozar**, PhD, Department of Psychiatric, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author). m\_rahgozar2003@yahoo.com.au

### Abstract

**Background:** Identifying the risk factors of recurrence of a disease is important both for physicians and patients. Analyzing the first recurrence may lead to an inaccurate evaluation of risk factors as it may not reflect the history of disease completely and may result in the loss of some valuable information. This study was aimed to analyze the time up to the recurrent relapses of bipolar disorder as well as determining the risk factors that may lead to the recurrence of the disease.

**Methods:** In this retrospective longitudinal study, the data was extracted from records of 226 bipolar disorder patients with at least one relapse in Razi Psychiatric Educational-Medical Center in Tehran. Semi-parametric without frailty and semi-parametric shared gamma frailty models were fitted to data and analyzed using R software to estimate accelerated factors to identify some risk factors of relapses of bipolar disorder.

**Results:** Of 226 patients, 65.3% were male and the rest female. Average age at onset of disease for female was  $25 \pm$  and  $27 \pm$  for males. 43.3% had a suicide attempt, 65.1% history of hospitalization, and 58.5% family history. In semi parametric without frailty model age at onset of disease ( $p=0.009$ ) detection stability ( $p<0.0001$ ) and history of hospitalization ( $p=0.05$ ) had significant effect on the hazard of recurrent relapses of bipolar disorder. Correlation of time to releases in semi-parametric shared gamma frailty model ( $p<0.001$ , 0.148) was significant.

**Conclusion:** with respect to recurrent property of bipolar disorder and existing correlation among relapse times, continuous efforts and special preventive treatments to decrease relapse probability especially in patients who experience relapses in low ages, those with history of hospitalization and patient who had not detection stability are recommended.

**Keywords:** Relapse of bipolar disorder, Recurrent event, Penalized likelihood, Shared frailty model