شناسایی عوامل خطر زمان تا ترخیص‌های مکرر بیماران دچاراختلال دوقطبی با استفاده از مدل درستنمایی 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 برطول 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 (۱۴۷نفر) و بقیه زن بودند. میانگین سن آغازاختلال دوقطبی در زنان ۸ ±۲۵ و در مردان ۹ ± ۲۷ 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=۰/۰۰۹)، سابقه‌ی بستری قبلی (p=۰/۰۵۰)، ثبات تشخیص (p<۰/۰۰۱)، بر مخاطره زمان تا ترخیص‌های مکرر بیماران تاثیر گذار هستند. همچنین همبستگی بین زمان تا ترخیص‌های مکرر در مدل نیمه پارامتری باشکنندگی گاما (۰/۱۴۸ ، p<۰/۰۰۱) 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، درستنمایی تاوانیده، مدل شکنندگی مشترک.

مقدمه

طبق تعریف کاپلان اختلال دو قطبی (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 قرارمی گیرد 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 درحالی که اختلال نوع دو فقط شامل اپیزودهای شبه مانیک می‌باشد (۴). در تحقیقی که در سال ۲۰۱۱ در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

یازده کشور برزیل، بلغارستان، کلمبیا، هند، ژاپن، لبنان، مکزیک، نیوزلند، رومانی، شنزن و امریکا در سه قاره‌ی آسیا، امریکا 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 دو قطبی دو برابر افراد سالم است و نیز این تجربه‌ی تلخ دوران کودکی با شدت بیماری و آغاز زودهنگام آن نیز رابطه دارد (۶). اختلال دو قطبی تأثیر منفی بسیاری در زندگی بیماران می‌گذارد، به‌طوری‌که 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 دو قطبی 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 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 به‌طوری‌که شکنندگی افراد از یکدیگر مستقل است. معمولاً شکنندگی را برای سنجش متغیرهای غیرقابل‌اندازه‌گیری 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 زیادشدن تعداد متغیرهاست و عملاً برازش مناسبی صورت نمی‌گیرد که با به‌کارگیری مدل درستنمایی تاوانیده بهبود پیدا می‌کند (۱۳). مدل‌های درستنمایی تاوانیده جایگزین مناسبی برای روش‌های پیچیده‌ی برآوردی هستند.در مدل‌های درستنمایی تاوانیده شکنندگی به‌عنوان یک ضریب اضافی رگرسیونی که توسط تابع جریمه محدودشده است به لگاریتم تابع درستنمایی اضافه می‌شود. همچنین روش‌های معمول برآورد تابع به روش کاکس به‌راحتی می‌توانند توسط روش‌های تاوانیده 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 دو قطبی و شناسایی عوامل خطر آن با استفاده از مدل درستنمایی تاوانیده با شکنندگی مشترک که همبستگی زمان‌های عود را تبیین می‌کند انجام شد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

روش کار

در این مطالعه‌ی طولی گذشته‌نگر، ۲۲۶ بیمار که اولین عود اختلال دوقطبی آن‌ها از آغاز سال ۱۳۷۲ تا سال ۱۳۹۲رخ 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 $б_{ij} = I_{\{Y_{ij}=T_{ij}\}}$ 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 β است و v_iاثر تصادفی i امین فرد است که فرض می‌کنیم از توزیع گاما با میانگین یک پیروی می‌کند.

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

لگاریتم تابع احتمال حاشیه‌ای به صورت

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

می‌باشد که در آن $\Phi = (\lambda_0(.), \beta, \theta)$ به‌طوری‌که، $\Lambda_0(.)$ تابع تجمعی خطر پایه و $m_i = \sum_{j=1}^{n_i} I_{\{б_{ij}=1\}}$ تعداد تکرار پیشامدها برای فرد iام 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. اگردر این مدل شکنندگی در نظر گرفته نشود، مدل کاکس بدون شکنندگی، اگر تا بع خطر پایه فاقد توزیع مشخص باشد، مدل نیمه پارامتری با شکنندگی مشترک گاما (۱۴). درشکنندگی با توزیع گاما وابستگی بازگشت های بعدی بیشتر از عودهای اولیه در نظر گرفته می‌شود (۱۵). امکان مرگ برای برخی از بیماران، فراراز بیمارستان وخروج با اصرار با دادن نوشته کتبی به‌عنوان سانسور راست در نظر گرفته شد. معیاردرست نمایی با اعتبارسنجی متقابل (Likelihood cross Validation) برای مقایسه ی مدل‌ها استفاده شده است (۱۶). برای تحلیل داده‌ها از مدل‌های پیشامدهای بازگشتی با استفاده از درستنمایی تاوانیده 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 ۸±۲۵ و در مردان ۹± ۲۷ سال بود. ۲۶/۵ درصد زنان (۶۰ نفر) و ۱۶/۸درصد مردان (۳۸ نفر) اقدام به خودکشی کرده‌اند. در

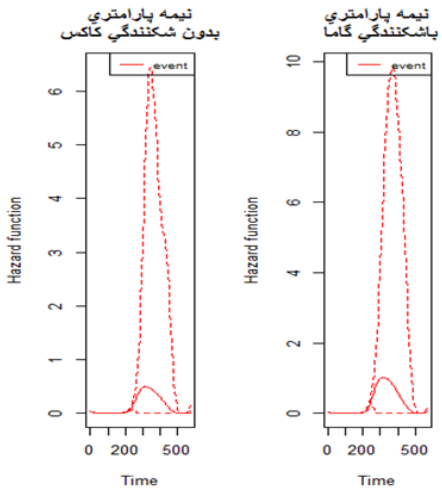
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۱- توزیع متغیر ها به تفکیک جنسیت در بیماران دچار اختلال دو قطبی

متغیر	جنس	زن		مرد		کل	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سابقه خانوادگی	دارد	۵۳	۲۳/۵	۷۹	۳۴/۹	۱۳۲	۵۸/۵
	ندارد	۲۶	۱۱/۵	۶۸	۳۰/۰	۹۴	۴۱/۵
خودکشی	کرده	۶۰	۲۶/۵	۳۸	۱۶/۸	۹۸	۴۳/۳
	نکرده	۸۷	۳۸/۵	۴۱	۱۸/۲	۱۲۸	۵۶/۷
سابقه بستری روان	دارد	۵۶	۲۴/۸	۹۱	۴۰/۳	۱۴۷	۶۵/۱
	ندارد	۱۵	۶/۶	۳۲	۱۴/۲	۴۷	۲۰/۸
	درمان سرپایی	۸	۳/۵	۲۴	۱۰/۶	۳۲	۱۴/۱
ثبات تشخیص	دارد	۳۹	۱۷/۳	۵۲	۲۳/۰	۹۱	۴۰/۳
	ندارد	۴۰	۱۷/۷	۹۵	۴۲/۰	۱۳۵	۵۹/۷
وضعیت تاهل	متاهل	۳۰	۱۳/۲	۵۹	۲۶/۱	۸۹	۳۹/۳
	مجرد	۳۶	۱۵/۹	۷۲	۳۱/۹	۱۰۸	۴۷/۸
	طلاق گرفته	۱۳	۵/۸	۱۶	۷/۰	۲۹	۱۲/۹
نوع اختلال	میکس	۲۹	۲/۵	۱۵	۱/۲	۴۴	۳/۷
	شیدا	۳۶۵	۳۳/۴	۶۷۶	۶۱/۸	۱۰۴۱	۹۵/۲
	افسردگی	۹	۰/۷	۶	۰/۴	۱۵	۱/۱
علایم سایکوز	دارد	۷۲	۳۱/۸	۱۳۲	۵۸/۴	۲۰۴	۹۰/۳
	ندارد	۷	۳/۱	۱۵	۶/۶	۲۲	۹/۷
مصرف مواد	داشته	۲۲	۹/۸	۹۷	۴۲/۹	۱۱۹	۵۲/۷
	نداشته	۵۷	۲۵/۲	۵۰	۲۲/۱	۱۰۷	۴۷/۳

۲۳/۵ درصد خانواده زنان(۵۳ نفر) و۳۴/۹درصد 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 روان‌پزشکان 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 و۵۲/۷ درصد (۱۱۹) سوء مصرف مواد داشته اند (جدول ۱).

در مدل نیمه پارامتری که بدون درنظرگرفتن شکنندگی برازش شد، اثر سن درآغاز بیماری (p =۰/۰۰۹)، سابقه‌ی بستری (p=۰/۰۵) و ثبات تشخیص (p<۰/۰۰۱) معنی دارگزارش شد. در مدل نیمه پارامتری با شکنندگی مشترک گاما، سن درآغازبیماری (p=۰/۰۳۵) و ثبات تشخیص (p<۰/۰۰۱) معنی دار شدند. پارامتر شکنندگی در مدل نیمه پارامتری شکنندگی مشترک گاما ۰/۱۴۸ با سطح اطمینان بالایی معنی دار گزارش شد (p<۰/۰۰۱) (جدول۲). صفر نبودن پارامتر شکنندگی در مدل نیمه پارامتری شکنندگی مشترک گاما حاکی از وجود تأثیر عوامل فردی در 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 (۳/۹۷۹>۳/۷۱۷). بنابراین می توان گفت مدلی که شکنندگی داده‌ها را در نظر می گیرد مدل معتبرتری می‌باشد.



نمودار ۱- مقایسه تابع خطر پایه در دو مدل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۲- برآورد پارامترهادرمدل های برازش شده: نیمه پارامتری بدون شکنندگی کاکس، نیمه پارامتری باشکنندگی مشترک گاما

مدل‌ها	نیمه پارامتری بدون شکنندگی کاکس			نیمه پارامتری باشکنندگی مشترک گاما		
متغیر	نسبت مخاطره	مقدار احتمال	$\hat{\beta}_i$	نسبت مخاطره	مقدار احتمال	$\hat{\beta}_i$
سن	۰/۹۹	۰/۰۰۹	−۰/۰۱۲	۰/۹۹	۰/۰۳۵	−۰/۰۱۲
جنس (مرد)*	۱/۰۲	۰/۸۰۷	۰/۰۱۹	۱/۰۴	۰/۷۳۸	۰/۰۳۴
نوع دوقطبی (میکس)						
شیدایی	۱/۰۸	۰/۶۸۸	۰/۰۷۴	۰/۹۲	۰/۶۹۱	−۰/۰۸۲
افسردگی	۱/۰۳	۰/۹۴۰	۰/۰۳۱	۱/۰۱	۰/۹۷۸	۰/۰۱۱
سابقه‌ی بستری (ندارد)						
دارد	۱/۲۱	۰/۰۵۰	۰/۱۸۶	۱/۲۰	۰/۱۲۹	۰/۱۸۴
درمان سرپایی	۰/۹۳	۰/۶۱۸	−۰/۰۶۹	۰/۹۳	۰/۶۵۴	−۰/۰۷۶
وضعیت تاهل (متاهل)						
مجرد	۱/۱۲	۰/۱۵۴	۰/۱۱۵	۱/۱۰	۰/۳۳۱	۰/۰۹۹
طلاق	۱/۱۸	۰/۱۳۰	۰/۱۶۸	۱/۱۶	۰/۲۹۲	۰/۱۴۹
ثبات تشخیص (ندارد)	۱/۵۶	<۰/۰۰۱	۰/۴۴۲	۱/۵۸	<۰/۰۰۱	۰/۴۵۵
سابقه خانوادگی (ندارد)	۱/۱۶	۰/۰۶۱	۰/۱۴۶	۱/۱۶	۰/۱۲۸	۰/۱۵۰
علایم سایکوز (ندارد)	۱/۰۰	۰/۹۸۷	۰/۰۰۱	۱/۰۸	۰/۵۹۷	۰/۰۷۴
مصرف مواد (نداشته)	۱/۱۴	۰/۰۸۷	۰/۱۳۵	۱/۱۵	۰/۱۵۷	۰/۱۴۲
خودکشی (نکرده)						
کرده	۱/۰۱	۰/۹۱۰	۰/۰۰۷	۰/۹۹	۰/۹۰۸	−۰/۰۱۰
پارامتر شکنندگی		−			θ =۰/۱۴۸	
خطای معیار، مقدار احتمال		−			P< ۰/ ۰۰۱ ، SE=۰/۰۴۱	
شاخص مقایسه‌ی مدل‌ها		LCVa=۳/۹۷۹			LCVa =۳/۷۱۷	

*در تمام متغیرها رده ی مرجع در پرانتز درج شده است

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

بحث و نتیجه گیری

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 می کنند خطر عود در دو سال اول پس از اولین عود حدود ۶۰ درصد ودرمدت ۵ سال بعد حدود ۷۵ درصد است (۱۷-۱۹). این بیماری سبب ناتوانی، معلولیت و ناراحتی در بیمار و خانواده‌اش می‌شود (۲۰). علائم شدید بیماری می‌تواند منجر به بستری شدن دربیماران شود و عودهای مکرر و عوارض اجتماعی بیماری ازجمله ولخرجی، رفتارهای بی محابای جنسی، رفتار تخریبی و تهییجی سبب آسیب های 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 و۲۰ 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 دردنیا و از جمله کشور ایران و هزینه و عوارض خانوادگی و اجتماعی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

ناشی از بیماری (۲۲)، پیش گیری 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 ۳۴/۷درصد) 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 قراردارند (۲۳-۲۵). در هر دو مدل اثر نوع اختلال دوقطبی معنی دار گزارش نشد. در مطالعه‌ی سیمهندل وهمکاران بر روی اختلال دوقطبی اثر نوع اختلال معنی دار 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 برروی زمان تا بستری شدن مجدد بیماران دارای اختلال دو قطبی و اسکیزوفرنی و افسردگی شدید صورت گرفت اختلاف معنی داری در زمان عود مکرر بیماران دارای سابقه‌ی خانوادگی مثبت، گزارش نشد (۲۷) هرچند در مطالعه‌ی استرگارد و همکاران، سابقه‌ی خانوادگی مثبت معنی دارگزارش شد (۲۸). در این مطالعه متغیر وضعیت تأهل بیمار تاثیری در عود های بعدی نداشت. درمطالعه ساجاتوویک و همکاران، وضعیت تأهل پس از کنترل سایر متغیرها اثر معنی داری نداشت (۲۹). متغیر ثبات تشخیص در هر دو مدل با احتمال بالایی معنی دارگزارش شد ($p<۰/۰۰۱$). بیمارانی که در مراجعات مکررشان علاوه بر اختلال دوقطبی تشخیص دیگری دریافت کرده‌اند ۱/۵۸ برابر بیش از بیمارانی 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. بیمارانی که اولین عود خود را در سنین پایین‌تر تجربه می‌کنند ۱/۰۱ بار بیش از بیمارانی 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 مقدورنشد و به‌عنوان یکی از محدودیت‌های مطالعه محسوب می‌شود. از دیگر محدودیت‌ها ی مطالعه نبودن برنامه ی مدل نیمه پارامتری شکنندگی مشترک نرمال به منظور برازش و مقایسه با شکنندگی گاما است. برازش مدل‌های بقای بازگشتی توسط الگوریتمEM و مقایسه ی آن‌ها با مدل‌های درستنمایی تاوانیده برای مطالعات بیشتر پیشنهاد می‌شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان بر خود لازم می دانند 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;

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

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, Choovanichvong 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.comppsych; 2005.
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,M ay; 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

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± and 27± 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]