



Semnan University of Medical Sciences

# KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

**Volume 20, Issue 2 (Spring 2018), 179-416 Social Determinants of Health Supplement**

**ISSN: 1608-7046**

**Full text of all articles indexed in:**

*Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase*

---

## شناسایی برخی عوامل فردی و اجتماعی مرتبط با فواصل زمانی عود در مبتلایان به اختلال دوقطبی: تحلیل ییزی مدل زمان شکست شتابیده لگ نرمال چوله

آزاده قلی زاده<sup>۱</sup> (M.Sc)، سلیمان خیری<sup>۲\*</sup> (Ph.D)، مرتضی سدهی<sup>۳</sup> (Ph.D)، حبیب‌الله اسماعیلی<sup>۴</sup> (Ph.D)، زهرا عرب برزو<sup>۵</sup> (M.Sc)

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی تعیین‌کننده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی تعیین‌کننده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- گروه آمار زیستی، دانشکده پیرایشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۶/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۲۰

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۲۲۲۴۴۸۳۸۰ kheiri.soleiman@gmail.com

### چکیده

هدف: اختلال دو قطبی بیماری شدید، مزمن، چندوجهی و اغلب برگشت‌پذیر است که می‌تواند منجر به اختلالات شدید در عملکرد فرد مبتلا شود. هدف این مطالعه، تعیین برخی از عوامل مرتبط با فواصل زمانی بین عود در مبتلایان به اختلال دو قطبی نوع یک است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته‌نگر اطلاعات ۶۰۶ فرد مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک بیمارستان ابن‌سینا مشهد جمع‌آوری گردید و در این مطالعه بخشی از اطلاعات فوق شامل ۳۲۹ فرد مبتلا که حداقل یک‌بار عود داشته‌اند تحلیل شد. این مبتلایان از آغاز سال ۱۳۸۷ تا پایان سال ۱۳۸۸ به علت اختلال دوقطبی بستری و تا پایان سال ۱۳۹۲ پیگیری شدند. زمان سپری شده بعد از هر ترخیص تا بستری مجدد به علت عود اختلال دوقطبی به عنوان زمان بقا در نظر گرفته شد. برای شناسایی عوامل موثر بر زمان‌های بقا، مدل زمان شکست شتابیده لگ نرمال چوله برازش یافت. برآورد پارامترها تحت رویکرد ییزی و بر اساس الگوریتم مونت کارلوی زنجیر مارکوفی و به کمک نرم‌افزار OpenBUGS به دست آمد.

یافته‌ها: برآورد میانگین و میانه فاصله زمانی از ترخیص تا بستری مجدد به ترتیب برابر با ۲۵/۶ و ۱۵ ماه به دست آمد. متغیرهای سن، سابقه خانوادگی، مصرف مواد مخدر و جنس ارتباط معنی‌داری با زمان‌های بازگشتی عود داشتند به گونه‌ای که مبتلایان مرد، مبتلایان با سن پایین‌تر، مصرف‌کننده مواد مخدر و دارای سابقه خانوادگی، عود بیماری را زودتر تجربه نمودند. هم‌چنین با وجود متغیرهای مذکور در مدل، متغیرهای استرس و تحصیلات ارتباطی با زمان‌های بازگشتی عود اختلال نداشتند.

نتیجه‌گیری: با توجه به این که فاصله زمانی از ترخیص تا عود اختلال دوقطبی نوع یک در مردان، مبتلایان جوان، دارندگان سابقه خانوادگی مثبت و مصرف‌کننده مواد مخدر پایین می‌باشد لذا شناسایی راه‌کارهایی به منظور پیشگیری از عود یا تاخیر اختلال در این گروه‌ها توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اختلال دو قطبی، عود، مدل زمان شکست شتابیده، نرمال چوله

### مقدمه

عملکرد اجتماعی و شغلی فرد شود [۱]. در این اختلال فرد

مبتلا یک دوره شیدایی با یا بدون افسردگی یا دوره مختلط را

تجربه نموده و باعث افت واضح عملکرد فرد در جهات

اختلال دو قطبی بیماری شدید، مزمن، چندوجهی و اغلب

برگشت‌پذیر است که می‌تواند منجر به اختلالات شدید در

موارد توزیع داده‌ها نامتقارن بوده و نمی‌توان از توزیع نرمال برای تحلیل آن‌ها استفاده کرد، در این موارد اغلب سعی می‌شود با استفاده از تبدیلی، توزیع داده‌ها را به نرمال نزدیک کرده و سپس تحلیل داده‌ها را انجام داد. اما این روش، خود با مسائل و دشواری‌هایی از جمله چگونگی انتخاب تبدیل مناسب و اریبی برآوردها مواجه است. با توجه به این مسأله، به‌کارگیری توزیع‌های نامتقارنی که خواص مشابه توزیع نرمال دارند، مورد توجه قرار گرفته است. از جمله مهم‌ترین این توزیع‌ها، توزیع نرمال-چوله است. این توزیع دارای پارامتری به نام پارامتر شکل است که چولگی را تبیین می‌کند و لذا می‌تواند برای تحلیل جوامعی که توزیع آن‌ها تک مدی ولی چوله است استفاده شود [۱۶].

در تحلیل‌های قبلی انجام گرفته بر فواصل زمانی عود اختلال دوقطبی از مدل‌های معمولی بقا استفاده شده است [۲، ۱۵]. نوآوری مطالعه حاضر این است که برای شناسایی عوامل مرتبط با فواصل عود از مدل زمان شکست لگ نرمال چوله که یک مدل جدید است استفاده شده است. به‌کارگیری این مدل منجر به برآورد دقیق‌تر ضرایب رگرسیون و استنباط دقیق‌تر برای عوامل مرتبط خواهد شد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه اصلی به صورت گذشته‌نگر طراحی شد و در آن کلیه مبتلایان به اختلال دوقطبی نوع یک که از آغاز سال ۱۳۸۷ تا پایان سال ۱۳۸۸ به علت ابتلا حداقل یک بار در بیمارستان ابن‌سینای مشهد بستری و تا پایان سال ۱۳۹۲ پیگیری شدند وارد مطالعه شدند تعداد کل این مبتلایان ۶۰۶ نفر بود [۱۷]. مطالعه حاضر بر روی بخشی از مبتلایان مذکور که حداقل یک بار عود داشتند و شامل ۳۲۹ فرد مبتلا بود انجام گرفت. طرح پژوهشی مطالعه با کد اخلاق IR.SKUMS.1396.46 در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به تصویب رسید. اطلاعات مبتلایان شامل زمان بقا (فاصله زمانی از ترخیص تا بستری مجدد)، سن، جنس، سابقه خانوادگی ابتلا به اختلال دوقطبی، وضعیت استرس، سابقه

مختلف می‌گردد. این اختلال حالات گوناگونی را در بر دارد که مهم‌ترین آن‌ها اختلال دو قطبی نوع یک و دو را شامل است. در اختلال دو قطبی نوع یک فرد مبتلا بیش‌تر دوره‌های شیدایی را تجربه می‌کند اما در نوع دو فرد مبتلا دوره‌های کوتاهی از شیدایی خفیف همراه با دوره‌هایی از افسردگی شدید و اختلال اضطراب را تجربه می‌کند [۲]. علل دقیق اختلال دو قطبی ناشناخته است. در مطالعات مختلف، شیوع اختلال دو قطبی نوع یک بین صفر تا ۲/۴ درصد، اختلال دو قطبی نوع دو بین ۰/۳ تا ۴/۸ درصد و برآورد شیوع جهانی مجموع انواع آن حدود ۲ درصد گزارش شده است. اختلال دو قطبی ششمین علت اصلی ناتوانی در سراسر دنیا در گروه سنی ۱۵ تا ۴۴ سال می‌باشد [۵-۲]. عوامل محیطی و ژنتیکی نقش بسیاری در بروز این اختلال دارند و تأثیر منفی بسیاری در زندگی مبتلایان می‌گذارد [۶].

این اختلال با عودهای مکرر همراه بوده و حدود ۹۰ درصد افراد مبتلایان عود را تجربه می‌کنند. میزان عود در دو سال تقریباً ۶۰ درصد و در مدت بیش از ۵ سال تقریباً ۷۵ درصد می‌باشد. علائم شدید در اختلال دو قطبی می‌تواند منجر به بستری شدن افراد مبتلا در بیمارستان شود [۷-۲]. با توجه به مطالعات صورت گرفته عواملی همچون سابقه خانوادگی و مصرف مواد مخدر، سن شروع اختلال، جنسیت، قطع مصرف دارو، عدم تبعیت درمان، هیجانات زیاد و حوادث بد زندگی بر عود اختلال دو قطبی تأثیرگذار هستند [۱۵-۱۲]. با توجه به بالا بودن درصد بستری مبتلایان در بیمارستان، پیشگیری از عود یکی از اولویت‌های بهداشتی و درمانی است. در بیش‌تر مطالعات انجام شده در زمینه اختلال دوقطبی تنها وقوع و تعداد عود مطرح بوده است. در حالی که عودهای مکرر در اختلال دوقطبی از جنبه زمان سیری شده تا عود نیز مهم بوده و می‌توان به بررسی آن‌ها پرداخت. لذا هدف از انجام این مطالعه، شناسایی برخی از عوامل خطر فواصل زمانی عود در مبتلایان به اختلال دوقطبی با استفاده از یک مدل بقا است. معمولاً تحلیل‌های آماری با فرض نرمال بودن توزیع داده‌ها صورت می‌گیرد، در حالی که در عمل در بسیاری از

مصرف مواد مخدر و سطح تحصیلات بود. زمان بقا در هر دوره به صورت زمان از ترخیص فرد مبتلا تا برگشت مجدد به بیمارستان و بستری برحسب روز تعریف گردید برای دوره زمانی آخر نیز زمان از آخرین ترخیص تا زمان پایان مطالعه به عنوان زمان بقای سانسور راست مشخص شد. لذا تعداد زمان‌های بقای هر فرد یکی بیش‌تر از تعداد عود ثبت شده است.

معمولاً در تحلیل داده‌های زمان بقا از مدل رگرسیون خطر متناسب کاکس استفاده می‌شود. در بسیاری از داده‌های بقا، فرضیه خطر متناسب برقرار نیست در این مواقع می‌توان از مدل‌های پارامتری بقا استفاده نمود یکی از این مدل‌ها، مدل زمان شکست شتابیده است [۱۸]. در این مدل لگاریتم زمان بقا به عنوان پاسخ منظور شده و به صورت مستقیم همچون رگرسیون خطی روی متغیرهای کمکی مدل‌بندی می‌شود. چنانچه زمان بقا و بردار متغیرهای کمکی آزمودنی  $\mathbf{X}_i$  باشد آن‌گاه مدل زمان شکست شتابیده به صورت زیر است:

$$\ln(t_i) = \mathbf{X}_i^T \boldsymbol{\beta} + \omega_e e_i$$

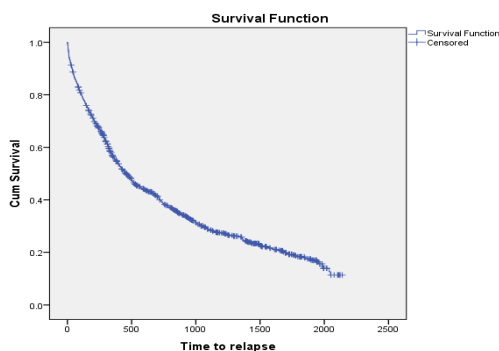
که در آن  $\boldsymbol{\beta}$  بردار ضرایب رگرسیون،  $\omega_e$  پارامتر مقیاس و  $e_i$  نشان‌دهنده جمله خطای تصادفی برای فرد  $i$  ام بوده که مستقل از هم و هم توزیع می‌باشند [۱۹]. با این فرض که لگاریتم زمان‌های بقا دارای توزیع نرمال باشند می‌توان برای جملات خطا از توزیع نرمال استفاده نمود. در مواقعی که توزیع جملات خطا متقارن نباشد یا دارای چولگی زیاد باشد یک انتخاب استفاده از توزیع نرمال چوله است. توزیع نرمال چوله بسطی از توزیع نرمال است که دارای یک پارامتر اضافه به نام پارامتر شکل بوده که میزان چولگی را تبیین نموده و می‌تواند برازش خوبی برای توزیع‌های چوله به راست و چپ باشد [۱۹].

در این مطالعه جهت تحلیل زمان‌های بقا از مدل زمان شکست شتابیده لگ نرمال چوله استفاده شد. به دلیل پیچیدگی مدل، برآورد پارامترها با رویکرد بیزی با استفاده از روش مونت کارلوی زنجیر مارکوفی (MCMC) انجام گرفت. در روش بیزی، توزیع پسین مبنای استنباط در خصوص پارامترها

بوده که این توزیع با تلفیق داده‌های مشاهده شده و توزیع‌های پیشین به دست می‌آید. محاسبه توزیع پسین به دلیل ابعاد و پیچیدگی مدل به سادگی امکان‌پذیر نیست، از این رو جهت انجام تحلیل از روش‌های شبیه‌سازی MCMC استفاده می‌گردد. در این روش با نمونه‌گیری‌های مکرر از توزیع‌های پسین پارامترها، زنجیرهای مارکوفی حاصل می‌شود که در صورت همگرا بودن زنجیرهای تولید شده، توزیع حدی این نمونه‌ها به توزیع پسین میل خواهد کرد، در نتیجه می‌توان نمونه‌های تولید شده را از توزیع‌های حاشیه‌ای پسین پارامترها دانست [۲۰]. جهت انجام استنباط بیزی لازم است از توزیع‌های پیشین مناسب برای تک تک پارامترهای مدل استفاده گردد. با توجه به این که هیچ دانش پیشینی در تحلیل وجود ندارد، می‌توان از توزیع پیشین ناآگاهی بخش استفاده نمود. بدین منظور، برای پارامترهای ضرایب رگرسیونی مدل از توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس ۱۰۰ استفاده شد. برای اطمینان نسبت به همگرایی زنجیرهای تولیدی به توزیع پسین پارامترها از روش‌های نموداری، مقایسه خطای معیار زنجیر با انحراف معیار پارامترها و آماره گلن روین استفاده شد [۲۰]. مقایسه بیزی مدل‌ها بر اساس معیار اطلاع انحرافی بیزی [۲۱] و تحلیل داده‌ها به کمک نرم‌افزار OpenBUGS نسخه ۳،۲،۳ انجام شد.

## نتایج

در مجموع ۳۲۹ نفر مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک در این مطالعه شرکت داشته‌اند که از این تعداد ۲۰۲ نفر (۶۱/۴ درصد) مرد و ۱۲۷ نفر (۳۸/۶ درصد) زن بوده‌اند. سن افراد مبتلا به اختلال دوقطبی در دامنه ۱۹ تا ۷۳ سال بامیانگین  $\pm$  انحراف معیار ۳۷/۷  $\pm$  ۱۱/۷ سال بود. ۱۰۳ نفر (۳۱/۳ درصد) از این افراد مجرد و ۲۲۶ نفر (۶۸/۷ درصد) متأهل بوده‌اند. تعداد ۱۵۴ نفر (۴۶/۸ درصد) از این مبتلایان سابقه ابتلا به اختلال دوقطبی در خانواده را دارا بودند ۴۷ درصد از مردان و ۴۶/۵ درصد از زنان سابقه اختلال دوقطبی را در خانواده داشته‌اند. هم‌چنین ۱۶۸ نفر (۵۱/۱ درصد) سابقه



شکل ۱. نمودار بقای کاپلان مایر برای فاصله زمانی بین ترخیص تا بستری مجدد مبتلایان به اختلال دوقطبی نوع یک

درصد از کل	فراوانی	تعداد عود (دفعه)
۴۱/۹	۱۳۸	۱
۲۳/۷	۷۸	۲
۱۷/۰	۵۶	۳
۴/۹	۱۶	۴
۴/۳	۱۴	۵
۲/۷	۹	۶
۱/۳	۴	۷
۲/۴	۸	۸
۱/۸	۶	۹
۱۰۰	۳۲۹	جمع

جدول ۲. توزیع فراوانی تعداد دفعات عود در مبتلایان به اختلال دوقطبی نوع یک مورد مطالعه

خلاصه آماری پسین پارامترهای رگرسیونی در مدل زمان شکست شتابیده لگ نرمال چوله شامل میانگین، میانه، انحراف معیار، خطای زنجیر و بازه باورمند ۹۵ درصد بر اساس سی هزار نمونه تولید شده و با در نظر گرفتن دوره تطبیق پنج‌هزار نمونه‌ای و رقیق‌سازی ۶۰ (Thinning) در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳. خلاصه‌های آماری پسین پارامترهای مدل زمان شکست شتابیده لگ نرمال چوله بر زمان تا عود مبتلایان به اختلال دوقطبی

متغیر	میانگین	میانه	انحراف معیار	خطای زنجیر	(بازه باورمند ۹۵ درصد)
*سن	۰/۰۱۱۲۸	۰/۰۱۱۲۳	۰/۲۶۲۱	۰/۰۰۰۰۲۰۲	(۰/۰۰۵۴۴۳، ۰/۰۱۷۱۷)
*عدم مصرف مواد مخدر	۰/۳۰۰۴	۰/۳۰۰۵	۰/۰۰۳۵۶۱	۰/۰۰۰۶۵۲	(۰/۱۵۹۶، ۰/۴۴۱۸)
*عدم سابقه خانوادگی	۰/۱۵۹۶	۰/۱۵۹۱	۰/۰۸۵۶	۰/۰۰۰۶۵۳	(۰/۰۳۳۸۳، ۰/۲۸۷۶)
*جنس	-۰/۱۵۷۴	-۰/۱۵۷۳	۰/۰۷۷۲۷	۰/۰۰۰۷۰۵	(-۰/۳۰۰۸، -۰/۰۱۳۶۳)
عدم استرس	-۰/۰۶۱۶۱	-۰/۰۶۱۵۵	۰/۰۸۷۵۱	۰/۰۰۰۶۶۸	(-۰/۱۸۸۵، ۰/۰۶۵۸۹)
تحصیلات (مرجع: بی سواد)					
ابتدایی، راهنمایی، متوسطه و دیپلم	-۰/۰۹۲۳	-۰/۰۸۷	۰/۱۴۷۱	۰/۰۰۱۳۳۸	(-۰/۳۴۴۴، ۰/۱۴۲)
دانشگاهی	۰/۱۵۴۷	۰/۱۵۶۴	۰/۱۸	۰/۰۰۱۶۳۸	(-۰/۱۴۵۳، ۰/۴۴۴۹)
ضریب چولگی	-۸/۱۸۸	-۸/۲۱	۰/۲۷۹۷	۰/۰۰۲۱۹۴	(-۸/۵۱۲، -۷/۶۰۷)

استفاده از مواد مخدر را داشتند. از بین ۱۶۸ فرد مبتلا به اختلال دوقطبی که سابقه مصرف مواد مخدر دارند ۱۳۳ نفر مرد بودند. وجود استرس تأثیرگذار بر ابتلا به اختلال دوقطبی در مردان ۶۰/۵ درصد و در زنان ۳۹/۵ درصد بود. جدول ۱ توزیع فراوانی ویژگی‌های مبتلایان به اختلال دوقطبی مطالعه حاضر را نشان می‌دهد.

جدول ۱. توزیع فراوانی ویژگی‌های مبتلایان به اختلال دوقطبی نوع یک مورد مطالعه

متغیر	سطح	فراوانی (درصد)
جنسیت	مرد	(۶۱/۴)۲۰۲
وضعیت تأهل	مجرد	(۳۱/۳)۱۰۳
سابقه خانوادگی	دارد	(۴۶/۸)۱۵۴
سابقه مواد مخدر	دارد	(۵۱/۱)۱۶۸
استرس	دارد	(۵۶/۲)۱۸۵
تحصیلات	بی سواد	(۱۰/۳)۳۴
	ابتدایی، راهنمایی، متوسطه و دیپلم	(۷۶/۳)۲۵۱
	دانشگاهی	(۱۳/۴)۴۴

تعداد دفعات بستری بین دو تا ۱۰ بار و تعداد دفعات عود بین یک تا ۹ بار بود. جدول ۲ فراوانی عود در مبتلایان را نشان می‌دهد. توزیع عودها نشان داد که ۴۱/۹ درصد از مبتلایان تنها یک بار و ۱/۸ درصد، ۹ بار عود را طی مطالعه تجربه نموده‌اند. این مبتلایان در مجموع ۷۹۶ بار عود داشته‌اند و ۲۶/۶ درصد از زمان‌های بقا سانسور شده‌اند. برآورد میانگین و میانه فاصله زمانی از ترخیص تا بستری مجدد به ترتیب برابر با ۲۵/۶ و ۱۵ ماه به دست آمد. نمودار تابع بقای زمان عود به روش کاپلان مایر در شکل ۱ آمده است.

۲۶ ماه بود. اختلاف زیاد بین برآورد میانگین و میانه زمان بقا در این داده‌ها، چولگی زیاد زمان‌های بقا را نشان می‌دهد. میانه زمان عود اختلال دو قطبی در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است به عنوان مثال در مطالعه Pallaskorpi و همکاران [۲] میانه زمان عود کم‌تر و در مطالعه Baethge و Schlattmann [۲۳] میانه زمان عود بیش‌تر بوده است.

نتایج برازش مدل زمان شکست شتابیده لگ نرمال چوله نشان داد که متغیرهای سن، جنس، سابقه خانوادگی اختلال و مصرف مواد مخدر با عود اختلال در ارتباط بوده است. متغیر سن ارتباط مثبتی با فواصل زمانی عود در مبتلایان به اختلال دوقطبی داشته است، بدین معنی که مبتلایان با سن بالاتر، زمان عود طولانی‌تر داشته‌اند به عبارت دیگر جوان‌ترها عود را زودتر تجربه نمودند. جنس ارتباط معنی‌داری با عود داشت به گونه‌ای که مردان در زمان کوتاه‌تری نسبت به زنان مراجعه مجدد داشته‌اند به عبارت دیگر عود در مردان بیش‌تر رخ داده است. سابقه خانوادگی ابتلا به اختلال دوقطبی ارتباط منفی با فواصل زمانی عود در مبتلایان به اختلال دوقطبی داشته است، بدین معنی که افرادی که دارای سابقه خانوادگی اختلال بوده‌اند عود را زودتر تجربه نموده و بستری شده‌اند، به عبارت دیگر میزان عود در این افراد بیش‌تر بوده است. هم‌چنین مصرف مواد مخدر ارتباط منفی با فواصل زمانی عود داشته است، بدین معنی که افرادی که استعمال مواد مخدر داشته‌اند در زمان کوتاه‌تری مراجعه داشته‌اند و عود اختلال این افراد بیش‌تر رخ داده است.

ارتباط سن مبتلایان با عود اختلال در دیگر مطالعات نیز دیده شده است به عنوان مثال، طاهری و همکاران گزارش کردند که سن آغاز اختلال بر خطر عود مبتلایان به اختلال دوقطبی تأثیرگذار است. در مطالعه آنان خطر تجربه‌ی زودتر عود بعدی مبتلایانی که اولین عود خود را در سنین پایین‌تر تجربه می‌کنند بیش‌تر از مبتلایانی است که اولین عود خود را در سنین بالاتر تجربه می‌کنند [۲۴]. هم‌چنین در مطالعه Rosca و همکاران نیز مبتلایان جوان‌تر تعداد بستری مجدد

با توجه به بازه‌های باورمند ۹۵ درصد متغیرها در جدول ۳ می‌توان بیان نمود که متغیرهای سن، جنس، سابقه خانوادگی اختلال و مصرف مواد مخدر با فاصله عود مبتلایان در ارتباط بوده است و با وجود این عوامل در مدل، متغیرهای استرس و سطح تحصیلات ارتباطی با فواصل عود اختلال نداشته‌اند.

## بحث و نتیجه‌گیری

اختلال دوقطبی یک بیماری برگشت‌پذیر بوده و اغلب مبتلایان به این اختلال در طول زندگی خود در صورت عدم دریافت درمان و پیگیری مناسب، حمله‌های مکرر را تجربه می‌کنند. هر حمله علاوه بر ایجاد تأثیرات ناخوشایند بر وضعیت روانی بیمار و اطرافیان وی، در پروگنوز بیماری اثری سوء دارد. هم‌چنین هزینه‌هایی که فرد مبتلا در طول دوره حاد اختلال به طور مستقیم و غیر مستقیم بر خانواده و جامعه تحمیل می‌کند، بسیار زیاد است. گرچه درمان‌های دارویی در برطرف کردن علائم موثرند اما به طور کامل در کاهش بار ناشی از بیماری موثر نیستند و مبتلایان قادر نخواهند بود که به عمل‌کرد سابق خود باز گردند [۲۲]. بررسی عوامل مرتبط با عود مبتلایان به اختلال دوقطبی اهمیت زیادی از نظر پیشگیری و کنترل اختلال دارد. هر چه فاصله زمانی بین دو عود اختلال یک فرد افزایش یابد، تعداد دفعات عود آن فرد کاهش می‌یابد. حال سوال این است که چه عامل و یا عواملی با فاصله زمانی بین دو عود مرتبط هستند. بدیهی است که برای پاسخ به این سوال لازم است از یک مدل آماری بقا استفاده شود.

در مطالعه حاضر، فواصل زمانی عود نمونه‌ای از مبتلایان به اختلال دوقطبی نوع یک و برخی از عوامل مرتبط با آن شناسایی شد. اکثر مبتلایان مورد بررسی مرد و متأهل و حدود نیمی از آنان سابقه خانوادگی اختلال را دارا بودند. مبتلایان مورد مطالعه ۴ تا ۶ سال پیگیری و حداقل یک‌بار عود را داشتند. تعداد دفعات عود اختلال بین یک تا نه بار بود و در مجموع تعداد ۷۹۶ بار عود در این مبتلایان ثبت شد. برآورد میانه و میانگین فاصله زمانی بین عودها به ترتیب برابر با ۱۵ و

بیش‌تری داشتند [۲۵] و در مطالعه Lin و همکاران، سن با زمان تا بستری مجدد در ارتباط بوده است [۲۶].

در این مطالعه تعداد مبتلایان مرد نسبت به زن بیش‌تر بوده است در اغلب مطالعات تعداد مبتلایان دوقطبی نوع یک در مردان نسبت به زنان بیش‌تر بوده است [۲۵، ۲۷، ۲۴، ۲]. در مطالعه حاضر و مطالعه Pallaskorpi و همکاران [۲] رخداد عود در مردان زودتر اتفاق افتاده است اما در برخی از مطالعات، جنسیت بر رخداد عود معنی‌دار نبوده است [۲۴، ۲۸]. با توجه به این‌که در این مطالعات، متغیرهای متفاوتی بررسی شده‌اند ممکن است علت اختلاف بین مطالعات گوناگون، وجود متغیرهای مداخله‌گری باشد که با جنسیت در رابطه هستند. این‌که جنسیت مستقیماً با زمان عود مرتبط می‌باشد یا به صورت غیر مستقیم با فواصل عود در رابطه است نامشخص است و به نظر می‌آید لازم است مطالعات بیش‌تری در این زمینه صورت بگیرد. در مطالعه حاضر سابقه خانوادگی اختلال ارتباط مثبتی با رخداد عود داشته است چنین نتیجه‌ای را می‌توان در مطالعه طاهری و همکاران [۲۴] نیز دید، اما در مطالعه Lin و همکاران [۲۶] سابقه خانوادگی ارتباط معنی‌داری با افزایش زمان عودهای بعدی مبتلا نداشته است. در این مطالعه استرس و سطح تحصیلات ارتباطی با زمان عود نداشته است این یافته در مطالعه Pallaskorpi و همکاران [۲] نیز دیده شده است.

برآورد ضریب چولگی حاکی از چولگی چپ در لگاریتم زمان‌های بقا بوده است. از طرف دیگر، مقایسه مدل‌ها بر اساس آماره اطلاع انحرافی [۲۱]، برازش بهتر مدل زمان شکست شتابیده لگ نرمال چوله را نسبت به مدل معمول زمان شکست شتابیده لگ نرمال در داده‌های مورد مطالعه نشان داد. یک از مشکلات برازش مدل زمان شکست شتابیده لگ نرمال چوله در داده‌های مورد مطالعه، همگرایی ضعیف نمونه‌های شبیه‌سازی شده زنجیر مارکوف مونت کارلویی به توزیع‌های پسین، به علت خود همبستگی بالای در بین مقادیر شبیه‌سازی شده بود. برای حل این مسئله، در اجرای الگوریتم MCMC، یک نمونه از هر ۶۰ نمونه تولید شده به منظور برآورد

پارامترهای مدل استفاده گردید، که این مسئله منجر به صرف زمان زیاد برای تحلیل بیزی مدل گردید.

رخداد‌های مکرر در بیماری‌های مزمن مانند عود بیماری را می‌توان با استفاده از مدل‌های مختلف رخداد‌های بازگشتی که به بررسی اثر متغیرهای کمکی بر زمان عود می‌پردازند، تحلیل کرد. مهم‌ترین ویژگی داده‌های پیشامد بازگشتی این است که بین مشاهدات هر فرد همبستگی وجود دارد و مشاهدات زمان‌های مربوط به یک فرد از یک‌دیگر مستقل نیستند [۲۸، ۲۹]. یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم لحاظ همبستگی زمان‌های عود هر فرد مبتلا در مدل است. یکی از راه‌های لحاظ این همبستگی به کارگیری اثر شکنندگی یا اثر تصادفی در مدل‌بندی زمان‌های بقا می‌باشد. چنین تحلیلی در مطالعه طاهری و همکاران [۲۴] و نیز مطالعه قلی‌زاده و همکاران آمده است [۳۰].

محدودیت دیگر مطالعه حاضر گذشته‌نگر بودن مطالعه بوده است این محدودیت باعث شده است که به دلیل عدم وجود اطلاعات مورد نیاز در پرونده مبتلایان، نتوان سایر عوامل احتمالی مرتبط با فواصل زمانی عود از جمله شدت بیماری، عدم تبعیت درمان، هیجانات زیاد، حوادث بد زندگی و نوع داروهای مصرفی مبتلایان بر فواصل زمانی را بررسی نمود. لذا پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای آینده‌نگر طراحی و در آن همه عواملی احتمالی مرتبط با عود بیماری اندازه‌گیری و بررسی شود.

بر اساس نتایج این مطالعه می‌توان گفت فاصله زمانی از ترخیص تا عود اختلال دوقطبی نوع یک در مردان، مبتلایان با سن کم‌تر، مبتلایان با سابقه خانوادگی مثبت و مصرف‌کننده مواد مخدر پایین می‌باشد و این مبتلایان عود را زودتر و بیش‌تر تجربه می‌نمایند. با توجه به بار سنگینی که مشکلات این اختلال برای فرد مبتلا، خانواده وی و جامعه دارد مسئولین سلامت جامعه باید به دنبال راه‌کارهایی برای پیشگیری از عود یا تأخیر در عود اختلال به خصوص در گروه‌های مذکور باشند.



[13] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.

[14] McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck Jr PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and Its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 420-426.

[15] Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217-224.

[16] Azzalini A. A class of distributions which includes the normal ones. *Scand J Stat* 1985; 1: 171-178.

[17] Arab Borzou Z. Application of frailty in determining the risk factors for disorder returned bipolar with a bayesian approach [MSc dissertation]. Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; 2015. (Persian).

[18] Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: Techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag; 1997.

[19] Callegaro A. Log-skew-normal accelerated failure time models: Working Paper Series. Italy: Padua Univ.; 2012.

[20] Kheiri S, Meshkani MR, Faghihzadeh S. A correlated frailty model for analysing risk factors in bilateral corneal graft rejection for Keratoconus: a Bayesian approach. *Stat Med* 2005; 24: 2681-2693.

[21] Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van Der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *J R Stat Soc Series B* 2002; 64: 583-639.

[22] Çakir S, Özerdem A. Psychotherapeutic and psychosocial approaches in bipolar disorder: a systematic literature review. *Turk Psikiyatri Derg* 2010; 21: 1-12.

[23] Baethge C, Schlattmann P. A survival analysis for recurrent events in psychiatric research. *Bipolar Disord* 2004; 6: 115-121.

[24] Taheri S, Khodaie Ardakani MR, Karimlou M, Rahgozar M. Identifying risk factors of time to releases in patients with bipolar disorder using penalized likelihood model with shared gamma frailty compared with without frailty model. *RJMS* 2016; 23: 42-49. (Persian).

[25] Rosca P, Bauer A, Grinshpoon A, Khawaled R. Rehospitalizations among Psychiatric Patients whose First Admission was Involuntary: a 10-year follow-up. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2006; 43: 57-64.

[26] 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: 74-79.

[27] Thompson EE, Neighbors HW, Munday C, Trierweiler S. Length of stay, referral to aftercare, and rehospitalization among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 1271-1276.

[28] Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 236-240.

[29] Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis. New York 2010.

[30] Gholizadeh A. Bayesian analysis of log-skew-normal accelerated failure time frailty model and its application to identifying some of risk factors in time intervals between relapse in patients with bipolar disorder [MSc dissertation]. Shahrekord Univ Med Sci 2017. (Persian).

## تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد نویسنده

اول با طرح پژوهشی به شماره ۲۴۲۲ می باشد. بدین وسیله از

دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و دانشگاه علوم پزشکی مشهد

که بستر لازم را برای انجام این تحقیق فراهم کردند تشکر و

قدردانی می گردد.

## منابع

[1] Salvatore P, Tohen M, Khalsa H-MK, Baethge C, Tondo L, Baldessarini RJ. Longitudinal Research on Bipolar Disorders. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2007; 6: 109-117.

[2] Pallaskorpi S, Suominen K, Ketokivi M, Mantere O, Arvilommi P, Valtonen H, Leppämäki S, Isometsä E. Five year outcome of bipolar I and II disorders: findings of the Jorvi Bipolar Study. *Bipolar Disord* 2015; 17: 363-374.

[3] Ghiasian A. Legal Jurisprudential Review of Bbipolar Disorder in Psychiatry. International Conference on Humanities and Behavioral Studies. Tehran, Iran; 2014. (Persian).

[4] Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

[5] Goldstein BI, Birmaher B, Carlson GA, DelBello MP, Findling RL, Fristad M, et al. The international society for bipolar disorders task force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord* 2017; 19: 524-543.

[6] Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 867-876.

[7] Hirschfeld R, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 53-59.

[8] Morris CD, Miklowitz DJ, Wisniewski SR, Giese AA, Thomas MR, Allen MH. Care satisfaction, hope, and life functioning among adults with bipolar disorder: data from the First 1000 participants in the systematic treatment enhancement program. *Compr Psychiatry* 2005; 46: 98-104.

[9] Revicki DA, Hanlon J, Martin S, Gyulai L, Ghaemi SN, Lynch F, et al. Patient-Based utilities for bipolar disorder-related health states. *J Affect Disord* 2005; 87: 203-210.

[10] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry 7th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2000.

[11] Murray CJ, Lopez AD, Organization WH. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: Summary. The Harvard School of Public Health. 1996.

[12] Altman S, Haeri S, Cohen LJ, Ten A, Barron E, Galynker IL, et al. Predictors of relapse in bipolar disorder: a review. *J Psychiatr Pract* 2006; 12: 269-268.



## Identification of some individual and social factors on relapse intervals in bipolar disorder: Bayesian analysis of log-skew-normal accelerated failure time model

Azadeh Gholizadeh (M.Sc)<sup>1</sup>, Soleiman Kheiri (Ph.D)<sup>\*2</sup>, Morteza Sedehi (Ph.D)<sup>3</sup>, Habibollah Esmaily (Ph.D)<sup>4</sup>, Zahra Arab Borzou (M.Sc)<sup>5</sup>

1- Student's Research Committee, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Social Determinants of Health Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

3- Epidemiology and Biostatistics Department, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

4- Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Dept. of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 38 33333448 [kheiri.soleiman@gmail.com](mailto:kheiri.soleiman@gmail.com)

Received: 10 Sep 2017; Accepted: 11 Dec 2017

**Introduction:** Bipolar disorder is severe, chronic, pleomorphic and often recurrent, which can lead to severe abnormalities in life's function. The purpose of this study was to determine some factors related to the time interval between relapse in bipolar disorder.

**Materials and Methods:** In a retrospective study, 606 patients with bipolar disorder at Avicenna hospital in Mashhad were collected. In this study, 329 patients with at least one relapse of bipolar disorder were included. Survival time was defined as elapsed time from discharge to readmission due to relapse of disease. These patients were readmitted from the beginning of 2008 to the end of 2009 due to their illness and were included in the study and followed until the end of 2013. The log-skew-normal accelerated failure time model was fitted to identify the factors related to the time of relapse. Estimation of parameters was obtained based on the Bayesian approach using Markov chain Monte Carlo algorithm by Open BUGS.

**Results:** The estimate of mean and median time between discharge and readmission were 25.6 and 15 months, respectively. Age, family history, drug use, and gender had a significant association with the time of relapse, such that, male, younger patients, drug users, and positive family history of disease experienced a recurrence of disease earlier. With the mentioned variables in the model, stress and education were not associated with the recurrence of disease.

**Conclusion:** Given that the time interval from discharge to recurrence of type 1 bipolar disorder is low in men, young people, family history of positive and drug users, it is recommended to identify strategies to prevent relapse or delay in these groups.

**Keywords:** Bipolar Disorder, Relapse, Accelerated Failure Time Model, Skew-Normal.