

## *Identifying the Factors Influencing the Recurrence Time of Bipolar I Disorder Using Frailty Model*

SoodabehVejdani-aram<sup>1</sup>,  
Javad Fardmal<sup>2</sup>,  
Ghodratollah Roshanaei<sup>2</sup>,  
Roya Najafi-Vosough<sup>3</sup>,  
Hossein Mahjub<sup>4</sup>,  
Ali Ghaleiha<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ms student, Department of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

<sup>2</sup> Associate professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Modeling of Noncommunicable Disease Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

<sup>3</sup> Phd student, Department of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

<sup>4</sup> Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Research Center for Health Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

<sup>5</sup> Professor, School of medical science, Behavioral Disorders and Substance Abuse Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

(Received November 29, 2016 Accepted April 4, 2017)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Bipolar disorder is a mood disorder and mental illness that is recognized as type I and type II. Bipolar I disorder involves at least one episode of mania and is a common chronic recurrence disease with various causes responsible for its recurrence. The aim of this study was to determine effective factors on relapsing disease in patients with bipolar I disorder using frailty model.

**Materials and methods:** The information of 268 patients with bipolar I disorder who were hospitalized in Farshchian Hospital, Hamedan, Iran (2008-2014) were collected using their records. Patients hospitalized due to more than one recurrence were entered the study. The intervals between recurrence times were recorded. FrailtyPack of R software was used to fit model.

**Results:** The mean age of patients was  $34.10 \pm 11.56$  years, and 160 patients (72.7%) were male. In total, 696 recurrences occurred in 268 patients. The number of recurrences was between 2 to 7 times. All patients experienced at least 2 recurrence episodes. The results of fragmented frailty model practice showed significant effect of age, race, place of residence, crime, and type of treatment on relapsing time ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Many factors, including demographics and illness characteristics might cause the recurrence of bipolar disorder, therefore identifying these factors can help in preventing or reducing the incidence of recurrence of this disease.

**Keywords:** frailty model, recurrence, bipolar I disorder, penalty likelihood

## تعیین عوامل مؤثر بر زمان عود در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک با استفاده از مدل شکنندگی

سودابه وجدانی آرام<sup>۱</sup>  
جواد فردمال<sup>۲</sup>  
قدرت اله روشنایی<sup>۲</sup>  
رویا نجفی وثوق<sup>۳</sup>  
حسین محبوب<sup>۴</sup>  
علی قلعه ایها<sup>۵</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** اختلال دوقطبی نوعی اختلال خلقی و یک بیماری روانی است که به دو نوع اختلال دوقطبی نوع یک و نوع دو بروز می کند. در صورتی که بیماران حداقل یک دوره مانیا را تجربه کنند، مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک هستند. اختلال دو قطبی نوع یک، بیماری شایع، مزمن و عود کننده است که عوامل مختلفی بر عود مجدد آن موثر است. هدف این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر عود بیماری در این بیماران با استفاده از مدل شکنندگی است.

**مواد و روش ها:** این پژوهش شامل اطلاعات ۲۶۸ بیمار مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک است که در بیمارستان فرشچیان همدان طی سال های ۹۳-۱۳۸۷ بستری بوده اند. اطلاعات از طریق پرونده بیماران جمع آوری شد. بیمارانی که بیش از یک بار عود منجر به بستری شدن در بیمارستان داشتند، وارد مطالعه شدند. در مطالعه حاضر فاصله زمانی بین عودها در بیماران ثب و مورد بررسی قرار گرفت. از مدل شکنندگی در بسته frailty pack نرم افزار R برای برازش مدل استفاده شده است.

**یافته ها:** میانگین (انحراف معیار) سن بیماران (۱۱/۵۶) ۳۴/۱۰ سال بود و ۱۶۰ نفر (۷۲/۷ درصد) مرد بودند. برای ۲۶۸ بیمار مورد مطالعه، ۶۹۶ مورد عود در طول دوره پیگیری رخ داد. تعداد دفعات عود بین دو تا هفت بار بود. همه بیماران حداقل دو بار عود را تجربه نمودند. نتایج برازش مدل شکنندگی تکه ای نشان داد که اثر متغیرهای سن، قومیت، محل سکونت، جرم و جنایت و نوع درمان بر زمان عود معنی دار هستند ( $P < 0/05$ ).

**استنتاج:** با توجه به این که عوامل زیادی شامل عوامل فردی و ویژگی های بیماری ممکن است بر عود و بازگشت بیماری اثر گذار باشد، لذا شناسایی این عوامل می تواند به پیشگیری یا کاهش بروز عود مجدد اختلال دوقطبی کمک کند.

**واژه های کلیدی:** مدل شکنندگی، عود، اختلال دوقطبی نوع یک، درستمایی جریمه ای

### مقدمه

این بیماری دچار تغییرات شدید خلق می شوند. اختلال دو قطبی به صورت معمول در آخر دوره نوجوانی یا

اختلال دوقطبی (یا شیدایی - افسردگی) نوعی اختلال خلقی و یک بیماری روانی است. افراد مبتلا به

E-mail: gh.roshanaei@umsha.ac.ir

**مؤلف مسئول:** قدرت اله روشنایی - همدان: خیابان شهید فهمیده، روبروی پارک مردم، دانشکده بهداشت

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان
۲. دانشیار، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات مدل سازی بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان
۳. دانشجوی دکتر، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان
۴. استاد، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان
۵. استاد، دانشکده پزشکی، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات اختلالات رفتاری و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان

© تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۹/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۱۰/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۱/۱۵

رنج می‌برند. علائم شدید بیماری منجر به بستری شدن در بیمارستان می‌شود (۴). طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت اختلال دوقطبی ششمین عامل ناتوانی در سراسر جهان در گروه سنی ۴۴-۱۵ سال می‌باشد (۵).

اختلال دوقطبی نوع یک، یک بیماری شایع، مزمن و عود کننده می‌باشد و در بیش تر موارد با افسردگی شروع می‌شود. تقریباً در هفت درصد از کل بیماران، علائم عود نمی‌کند، در ۴۵ درصد از بیماران بیش از یک دوره عود رخ می‌دهد و در ۴۰ درصد از موارد، بیماری به شکل مزمن در می‌آید (۴). طبق مطالعات انجام شده، میزان عود در دو سال اول نزدیک به ۶۰ درصد و در مدت بیش از ۵ سال نزدیک به ۷۵ درصد گزارش شده است (۶، ۷). این بیماری را می‌توان با یک برنامه درمانی منظم و با استفاده از داروها و روان‌درمانی کنترل نمود. در صورت عدم درمان مناسب میزان عود افزایش می‌یابد (۱، ۲).

یکی از پرکاربردترین مدل‌های آماری مورد استفاده در تحلیل داده‌های بقا، مدل نیمه‌پارامتری مخاطره متناسب کاکس است. زمانی که پیشامد مورد نظر به‌طور متوالی برای فرد رخ می‌دهد، فرد پس از بهبودی دوباره به بیماری مبتلا می‌شود. به این نوع پیشامدها، پیشامدهای بازگشتی (recurrent event) گفته می‌شود و بین زمان رخداد پیشامدهای متوالی مربوط به یک فرد همبستگی وجود دارد. لذا ویژگی عمده داده‌های بازگشتی همبستگی بین مشاهدات است. همبستگی بین مشاهدات داده‌های بازگشتی سبب شده تا استفاده از مدل‌های بقا مانند رگرسیون کاکس که در آن‌ها استقلال مشاهدات یکی از فرضیات اصلی مدل است ناممکن گردد. اگر صرف نظر از این همبستگی، مدل‌های نیمه‌پارامتری مخاطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتری معمول برای تحلیل داده‌ها استفاده شود، برآوردهای اریب به‌دست می‌آید که به کارگیری مدل‌های مخاطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتری را ناکار و نامعتبر می‌گرداند. برای مقابله با این مشکل از

اوائل دوره بزرگسالی تظاهر پیدا می‌کند. این بیماری انواع مختلفی دارد که مهم ترین انواع آن اختلال دوقطبی نوع یک و اختلال دوقطبی نوع دو است. تفاوت این دو اختلال در وجود دوره شیدایی است؛ در نوع یک این حالت اتفاق می‌افتد ولی در نوع دو فرم خفیف‌تری از آن که نیمه‌شیدایی است، بروز می‌کند. اختلال دوقطبی بیماری شدید و مزمنی است که می‌تواند منجر به اختلالات شدید در عملکرد اجتماعی و شغلی فرد شود. این اختلال بار اقتصادی بر بیمار، خانواده و جامعه به همراه دارد (۱، ۲). به‌طور کلی بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی در طول بیماری یکی از چهار نوع دوره بیماری شامل مانیا، افسردگی، هایپومانیا یا مختلط را تجربه می‌کنند. در صورتی که بیماران حداقل یک دوره مانیا را تجربه کنند، مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک و اگر تنها دوره‌های افسردگی و هایپومانیا را تجربه کنند، مبتلا به دوقطبی نوع دو هستند و هر گروه از بیماران شامل الگوهای متفاوتی از علائم و نشانه‌ها هستند (۳).

اختلال دوقطبی به نام جنون ادواری نیز شناخته می‌شود که یک بیماری طولانی مدت است. وضعیت بد اقتصادی، بیکاری، اخراج از کار، اختلاف در زندگی زناشویی، عدم ادامه تحصیل و هم چنین بستری‌های متعدد در مراکز روان پزشکی، از عوارض اختلال دوقطبی می‌باشند (۳). اختلال دوقطبی در سراسر جهان وجود دارد. در مطالعات مختلف شیوع اختلال دوقطبی نوع یک بین صفر تا ۲/۴ درصد، اختلال دوقطبی نوع دو بین ۰/۳ تا ۴/۸ درصد و تمام طیف اختلال دوقطبی بین ۲/۶ تا ۷/۸ درصد گزارش شده است. میزان بروز سالیانه این اختلال کم تر از یک درصد است، اما برآورد دقیق آن دشوار است، چرا که انواع خفیف اختلال دوقطبی معمولاً تشخیص داده نمی‌شود. سن شروع بیماری اختلال دوقطبی نوع یک از کودکی (حتی پنج تا شش سالگی) تا پنجاه سالگی و به‌طور متوسط سی سالگی است. تقریباً ۱ تا ۴ درصد جمعیت جهان از این بیماری

## مواد و روش ها

### معرفی داده‌ها

این پژوهش شامل اطلاعات ۲۶۸ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک است که در بیمارستان فرشچیان همدان طی سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۳ بستری بوده‌اند. اطلاعات بیماران از طریق چک لیست موجود در پرونده بیماران جمع‌آوری شده است. بیمارانی با سن بالای ۱۸ سال و داشتن بیش از یک بار عود منجر به بستری در بیمارستان وارد مطالعه شدند. مشخصه‌های فردی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته‌اند شامل سن در زمان اولین عود، جنسیت (مرد، زن)، وضعیت تأهل (مجرد، متأهل، مطلقه و بیوه)، تحصیلات (بی‌سواد، زیر دیپلم، دیپلم، فوق دیپلم و بالاتر)، شغل (بیکار، شاغل)، محل سکونت (شهری، روستایی)، قومیت (فارس، ترک، لر، کرد)، سابقه خانوادگی، سابق مصرف سیگار (سیگاری، غیرسیگاری) هستند. هم‌چنین متغیرهای مربوط به بیماری شامل نوع درمان در هر مرحله عود بیماری (دارو، شوک، روان‌درمانی، کاردرمانی)، فصل عود بیماری (بهار، تابستان، پاییز، زمستان) هستند. متغیرهای مربوط به خطر عود شامل اختلالات طی، مشکلات اقتصادی، عدم مصرف دارو، مشکلات خواب، ترخیص بدون نظر پزشک، مشکلات مربوط به جرم و جنایت، مشکلات عاطفی و سوء مصرف مواد مخدر هستند.

### مدل مخاطره متناسب کاکس

یکی از روش‌های رایج تحلیل بقا، استفاده از مدل نیمه‌پارامتری کاکس است که برای بررسی اثرات چندین متغیر بر زمان بقا به‌طور همزمان استفاده می‌شود. در این مدل هیچ فرضی در مورد تابع توزیع خطر پایه در نظر گرفته نمی‌شود و میزان خطر برای یک فرد نسبت ثابت و مشخصی با میزان خطر فرد دیگر در طول دوره پیگیری دارد (۱۷) تابع مخاطره متناسب کاکس برای فرد  $i$ -ام به صورت زیر تعریف می‌شود:

مدل‌های شکنندگی استفاده می‌شود (۸). در مدل‌های دارای زمان رخداد همبسته، باید همبستگی زمان‌های رخداد در یک فرد (یا خوشه) برای جلوگیری از اریبی و بهبود بخشیدن به کارایی در مدل در نظر گرفته شود. فرآیند رخدادهای تکرارپذیر یا زمان‌های رخداد همبسته می‌توانند با مدل مخاطرات متناسب شکنندگی مدل‌بندی شوند. مدل‌های شکنندگی فواصل زمانی بین عودها را در نظر می‌گیرند و ابزار موقتی برای تحلیل داده‌های زمان شکست همبسته هستند (۹-۱۱). شکنندگی اولین بار توسط وویل برای بیان تفاوت بین افراد در معرض خطر در داده‌های مرگ و میر معرفی شد. زمانی که جامعه مورد نظر همگن نیست، ترکیبی از افراد با مخاطرات متفاوت وجود دارند که عمده‌ترین روش برای وارد کردن وابستگی درون گروهی در آنالیز بقا، مدل‌های شکنندگی است (۱۲-۱۴).

برآورد پارامترها در مدل‌های شکنندگی با استفاده از دو روش معمول الگوریتم (Expectation-maximization) و روش درستنمایی جزئی جرمیه شده (EM partial penalized likelihood) انجام می‌گردد. مشکلات فنی در برآورد پارامترها در مدل‌های شکنندگی باعث می‌شود که در مقایسه با مدل کاکس و مدل‌های پارامتری، کم‌تر استفاده شوند. در مدل‌های شکنندگی نیمه‌پارامتری نیز روش مرسوم برای برآورد پارامترها استفاده از الگوریتم EM است که این روش دارای برخی معایب از جمله آهسته و زمانبر بودن همگرایی الگوریتم EM و حتی عدم همگرایی در برخی موارد است (۱۵-۱۷). لذا در این مطالعه ابتدا با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس عوامل مؤثر بر عود بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک شناسایی شده و سپس این عوامل با استفاده از مدل‌های شکنندگی با روش برآورد درستنمایی جرمیه شده بر عود بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک تعیین و نتایج به دست آمده از این مدل با مدل مخاطرات متناسب کاکس مقایسه شده است.

خطای استاندارد در الگوریتم PPL از روش بوت استرپ استفاده می‌شود (۱۶).

#### الگوریتم EM

الگوریتم امیدریاضی ماکسیم‌سازی یک روش تکرار شونده (iterative) است که به دنبال یافتن برآوردی با بیش‌ترین درستمایی برای پارامترهای یک توزیع پارامتری است. در برآورد مدل‌های شکنندگی با استفاده از الگوریتم EM اثرات تصادفی غیرقابل مشاهده به‌عنوان مقادیر گم‌شده فرض می‌شوند. الگوریتم EM به آهستگی همگرا می‌شود و برای به‌دست آوردن خطای استاندارد به مفروضات بیش‌تری نیاز دارد. همگرایی الگوریتم EM آهسته و زمان‌بر است. در برخی موارد نیز به هیچ وجه همگرا نمی‌شود. این روش یک برآوردگر گسسته و ناهموار به دست می‌دهد و تابع مخاطره به دست نمی‌آید. هم‌چنین در این روش تعداد پارامترها بسیار زیاد است (۱۵،۱۰).

#### برآورد پارامترها

الگوریتم EM و روش درستمایی جزئی جریمه شده (الگوریتم PPL) دو روش معمول برای برآورد پارامترها هستند که در برآورد مدل شکنندگی در غیاب سانسور آگاهی‌بخش، یعنی استقلال بین زمان سانسور و زمان وقوع رخداد مورد نظر برقرار نیست، استفاده می‌شوند. الگوریتم درستمایی جریمه شده جزئی صرفاً یک لگاریتم درستمایی منهای یک عبارت جریمه است. فرض کنید  $\theta$  معلوم است، تابع لگاریتم درستمایی جریمه شده جزئی (maximum penalized log-likelihood estimation function) به صورت فرمول زیر نشان داده می‌شود (۱۹).

$$L(\beta, \omega, \theta) = l(\beta, \omega) - g(\omega, \theta)$$

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار R 3.2.3 انجام شد. برای برآورد مدل شکنندگی مشترک از بسته نرم‌افزاری frailty pack استفاده شده است.

$$h(t, X_i) = h_0(t) e^{\sum_{j=1}^p \beta_j X_{ij}}$$

که در آن  $h_0(t)$  تابع خطر پایه و  $X_i = (X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{ip})$  متغیرهای پیشگو هستند و  $e^{\sum_{j=1}^p \beta_j X_{ij}}$  تابع نمایی از  $X$ ها می‌باشد که به زمان وابسته نیست.

مدل رگرسیونی کاکس با پیش فرض استقلال مشاهدات به داده‌ها برازش می‌شود، ولیکن در داده‌های بازگشتی با توجه به این که بین مشاهدات همبستگی وجود دارد لذا استفاده از مدل رگرسیون کاکس در این داده‌ها با وجود عدم برقراری فرض استقلال مشاهدات ناممکن است (۸، ۹). مدل‌های شکنندگی، عمده‌ترین روش برای وارد کردن وابستگی درون فردی در آنالیز بقا هستند و در آنالیز وقایع عودکننده کاربرد دارند.

#### مدل‌های شکنندگی

مدل‌های شکنندگی ابزاری برای تحلیل داده‌های بازگشتی یا عودپذیر هستند. تابع خطر در مدل‌های شکنندگی به صورت زیر است:

$$h_{ij}(t) = h_i(t) \exp(\beta^T Z_{ij} + v_i)$$

که در آن  $h_i(t)$  خطر پایه،  $\beta^T$  بردار ضرایب رگرسیونی،  $v_i$  ماتریس متغیرها و  $v_i$  اثر شکنندگی می‌باشند. به‌منظور تعدیل اثر همبستگی بین رخدادها می‌توان پارامتر شکنندگی را به مدل‌های نیمه‌پارامتری و پارامتری اضافه کرد. با توجه به این که رابطه فوق همواره مقداری مثبت خواهد بود، لذا برای آن توزیعی که همواره شرط مثبت بودن در مورد آن برقرار باشد مثل توزیع گاما، لگ نرمال پایدار مثبت و گوسین معکوس در نظر گرفته می‌شود (۱۸).

#### درست‌نمایی جزئی جریمه شده (الگوریتم PPL)

در این الگوریتم چگالی شکنندگی به عنوان جریمه در تابع درست‌نمایی در نظر گرفته می‌شود. خطای استاندارد برآورد واریانس شکنندگی، از مدل مخاطرات متناسب کاکس به‌دست نمی‌آید. برای به دست آوردن

## یافته ها

در این پژوهش، ۲۶۸ بیمار مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک مورد بررسی قرار گرفتند. در کل، ۶۹۶ مورد عود در طول دوره پیگیری رخ داد. تعداد دفعات عود بین دو تا هفت بار بود. همه بیماران حداقل دو بار عود را تجربه نمودند. میانگین سن بیماران ۳۴/۱۰ با انحراف معیار ۱۱/۵۶ سال بود. جدول شماره ۱ فراوانی و درصد متغیرهای پایه بیماران را نشان می دهد.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی ویژگی های پایه بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک

متغیر	فراوانی (درصد)	متغیر	فراوانی (درصد)
سن	۱۸-۳۶ سال	سطح تحصیلات	بی سواد
	۶۹/۹۱		۸/۵۲۲
	۳۷-۵۶ سال	زیردیپلم	دیپلم
	۳۷/۵۷		۶۴/۱۱۶۶
	۳۸	فوق دیپلم و بالاتر	محل سکونت
جنسیت			شهر
مرد	۷۲/۸۱۹۵	روستا	۶۷/۲۱۸۰
زن	۲۷/۲۱۷۳	قومیت	۳۲/۸۸
شغل		فارس	۴۵/۵۱۲۲
بیکار	۴۸/۳۱۲۷	ترک	۱۵/۳۴۱
شاغل	۵۱/۷۱۲۶	لر	۲۸/۴۷۶
وضعیت تاهل		کرد	۱۰/۸۲۹
متاهل	۴۵/۵۱۲۲	سابقه خانوادگی بیماری	۹/۷۲۶
مجرد	۴۴/۸۱۲۰	دارد	۳۲/۱۸۶
مطلقه/بیوه	۹/۷۲۶	ندارد	۶۷/۹۱۸۲
سابقه مصرف سیگار		دارد	۲۰/۱۵۴
دارد	۲۰/۱۵۴	ندارد	۷۹/۹۲۱۴
ندارد	۷۹/۹۲۱۴	دارد	۳۲/۱۸۶
ندارد	۳۲/۱۸۶		

متناسب کاکس از آزمون باقیمانده های شونفلد استفاده شد. نتایج نشان داد که فرض مخاطره متناسب کاکس برای مدل در حالت کلی رد نمی شود ( $p=0/389$ ). لذا می توان از مدل مخاطرات متناسب برای برازش مدل به این داده ها استفاده کرد. لذا برای بررسی اثر متغیرها بر عود بیماری ابتدا برازش تک متغیره انجام شد و تنها متغیرهای سن، تاهل، محل سکونت، سابقه خانوادگی و قومیت از متغیرهای مربوط به ویژگی های پایه بیماران اختلال دو قطبی نوع یک بر مخاطره تاثیر معنی دار داشتند (جدول شماره ۳).

هم چنین از متغیرهای مربوط به بیماری مشکلات خواب، نوع درمان، مشکلات مربوط به جرم و جنایت، اختلالات طبی و مصرف مواد مخدر (جدول شماره ۴) بر رخداد عود در حالت یک متغیره معنی دار شدند.

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی متغیرهای مربوط به بیماری و عوامل خطر عود

متغیر	تعداد (درصد)	متغیر	تعداد (درصد)
نوع درمان	دارو	عدم مصرف دارو	ندارد
	۶۵/۷۱۷۶		۵/۲۶۳
دارو/اشوک اروان درمانی	دارو	دارد	۱/۸۵
	۴۳/۹۲	ترخیص بدون نظر پزشک	ندارد
فصل بیماری	بهار	تابستان	پاییز
	۲۳/۹۶۴		۲۵/۷۶۹
زمنستان	تابستان	زمستان	بهار
	۲۶/۵۷۱		۲۳/۹۶۴
اختلالات طبی	ندارد	مشکلات خواب	مشکلات مربوط به جرم
	۷۲/۷۲۱۲		۲۶/۵۷۱
ندارد	دارد	مشکلات اقتصادی	ندارد
	۲۷/۳۵۶		۹۱/۲۴۴
مشکلات اقتصادی	دارد	مصرف مواد مخدر	ندارد
	۲۷/۳۵۶		۹/۲۴
ندارد	دارد	مشکلات عاطفی	ندارد
	۸۴/۲۲۵		۸۴/۲۲۵
مشکلات عاطفی	دارد	دارد	۱۶/۴۳
	۱۶/۴۳		

توزیع فراوانی متغیرهای مربوط به بیماری و عوامل

خطر عود نیز در جدول شماره ۲ آمده است.

در ادامه فرض مخاطرات متناسب در مورد داده های

مورد مطالعه بررسی شد، برای بررسی فرض مخاطره

جدول شماره ۳: برازش مدل مخاطره متناسب کاکس با استفاده از درستنمایی جریمه های در حالت تک متغیره متغیرهای مربوط به ویژگی های پایه

بیماران اختلال دو قطبی نوع یک

نام متغیر	سطوح	نسبت خطر	فاصله اطمینان ۹۵ درصد نسبت خطر	نام متغیر	سطوح	نسبت خطر	فاصله اطمینان ۹۵ درصد نسبت خطر
سن	۳۶-۱۸ سال	۱	۰/۹۶-۱/۳۷	محل سکونت	محل سکونت	۱	۰/۹۶-۱/۳۷
	۳۷-۵۶ سال	۱/۱۳	۱/۰۱-۱/۱۸	مصرف سیگار	دارد	۱/۱۸	۰/۹۶-۱/۴۶
	>۵۶	۱/۱	۱/۰۴-۱/۷۳	سابقه خانوادگی	دارد	۱/۴۲	۱/۱۶-۱/۷۲
تاهل	متاهل	۱/۴۶	۱/۰۴-۱/۷۵	قومیت	فارس	۱	۰/۹۴-۱/۵۴
	مجرد	۱/۳۴	۰/۹۳-۱/۳۱		ترک	۱/۱۴	۰/۹۳-۱/۴۱
مطلقه	بیکار	۱	۰/۹-۱/۳۳		کرد	۱/۲۸	۱/۰۶-۱/۷
شاغل	شاغل	۱/۱					
جنسیت	مرد	۱					
	زن	۱/۰۹					

\*معنی دار

برآوردها کم‌تر از واقع برآورد شود و در نتیجه برخی از متغیرها به اشتباه معنی‌دار شوند در صورتی که ممکن است واقعا بر خطر عود بیماری موثر نباشند. لذا برای رفع این مشکل مدل شکنندگی با پارامتر شکنندگی گاما بر داده‌ها برازش داده شد که نتایج در جدول شماره ۶ آمده است.

نتایج نشان می‌دهد که متغیرهای سن، جرم و جنایت، محل سکونت و نوع درمان خطر عود را افزایش داده و اثر این متغیرها بر رخداد عود بیماری معنی‌دار بوده است ( $p < 0/05$ ).

سپس برای برازش همزمان متغیرها ابتدا با توجه به برقراری فرض متناسب بودن مخاطرات، از مدل مخاطرات متناسب کاکس استفاده شد که نتایج برازش در جدول شماره ۵ آمده است.

نتایج نشان می‌دهد که هر پنج متغیر بر خطر رخداد عود در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک موثر هستند و ارتباط معنی‌داری بین فاصله زمانی عودها و این متغیرها وجود دارد ( $p < 0/05$ ). همان‌طور که ذکر شد، بین رخدادهای بازگشتی همبستگی وجود دارد و عدم توجه به این ساختار بین رخدادها و وارد نکردن این عامل در مدل باعث می‌شود که انحراف استاندارد

جدول شماره ۴: برازش مدل مخاطره متناسب کاکس با استفاده از درستمایی جریمه‌ای در حالت تک متغیره متغیرهای مربوط به بیماری در بیماران اختلال دو قطبی نوع یک

نام متغیر	سطوح	نسبت خطر	فاصله اطمینان ۹۵ درصد نسبت خطر	نام متغیر	سطوح	نسبت خطر	فاصله اطمینان ۹۵ درصد نسبت خطر
نوع درمان	دارو دارو/شوکت/روان‌درمانی	۱/۱۷	(۱/۰۵-۱/۵۹)	عدم مصرف دارو	ندارد	۱	
ترخیص‌بدون نظر پزشک	ندارد	۱		دارد	دارد	۰/۹۷	(۰/۵۷-۱/۵۹)
مشکلات مربوط	ندارد	۱		مشکلات خواب	ندارد	۱	
مشکلات اقتصادی	ندارد	۱		دارد	دارد	۱/۷۷	(۱/۴۷-۲/۱۳)
مشکلات عاطفی	ندارد	۱		اختلالات طبعی	ندارد	۱	
	دارد	۱/۲۶	(۱/۰۷-۲/۰۳)	دارد	دارد	۱/۳۹	(۱/۱۴-۱/۷۱)
	ندارد	۱		ندارد	ندارد	۱	
	دارد	۱/۱۵	(۰/۸۵-۱/۵۶)	مصرف مواد مخدر	دارد	۱/۴۱	(۱/۰۷-۱/۸۶)
	ندارد	۱					
	دارد	۱/۰۴	(۰/۸۴-۱/۲۹)				

\*معنی‌دار

جدول شماره ۵: نتایج برازش مدل مخاطرات متناسب کاکس چندمتغیره

متغیر	سطوح	نسبت خطر	فاصله اطمینان ۹۵ درصد نسبت خطر	سطوح معنی‌داری
سن	۳۶-۱۸	۰/۹۲	(۰/۷۵، ۱/۰۹)	۰/۳۶
	۵۶-۳۷	۰/۲۶	(۰/۱۹، ۰/۳۹)*	<۰/۰۰۱
قومیت	فارس	۱		
	ترک	۰/۹۵	(۰/۷۲، ۱/۱۷)	۰/۶۶
	لر	۰/۸۱	(۰/۶۳، ۰/۹۸)*	۰/۰۳۴
	کرد	۰/۹۱	(۰/۶۶، ۱/۱۷)	۰/۴۸
محل سکونت	شهری	۱		
	روستایی	۰/۸۳	(۰/۶۵، ۰/۹۹)*	۰/۰۲۷
جرم و جنایت	ندارد	۱		
	دارد	۱/۷۴	(۱/۲۸، ۲/۲۰)*	۰/۰۱۹
نوع درمان	دارو	۱		
	دارو/شوکت/روان‌درمانی	۲/۱	(۱/۶، ۲/۷)*	۰/۰۱

\*معنی‌دار

جدول شماره ۱: نتایج برازش مدل شکنندگی پارامتری با پارامتر شکنندگی گاما

متغیر	سطوح	نسبت خطر	فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت خطر	معنی داری سطح
سن	۳۶-۱۸	۱	(۰/۸۲-۱/۱۴)	۰/۲
	۵۶-۳۷	۰/۹	(۰/۶۸-۰/۸۹)	۰/۰۰۶*
قومیت	+۵۷	۰/۵	(۰/۶۸-۰/۸۹)	۰/۰۰۶*
	فارس	۱		
	تک	۰/۹۵	(۰/۸-۱/۲۴)	۰/۰۶۱
محل سکونت	لر	۰/۸۳	(۰/۶۹-۱/۰۳)	۰/۰۰۷
	کرد	۰/۹۳	(۰/۶۱-۱/۲۰)	۰/۰۵۱
جرم و جنایت	شهری	۱		
	روستایی	۰/۸۳	(۰/۶۳-۰/۹۹۸)	۰/۰۴۹*
نوع درمان	تلرد			
	دارو	۱/۶۹	(۱/۱۴-۲/۳۴)	۰/۰۳۳*
	دارو و تلرد	۲/۱۵	(۱/۵۷-۲/۹)	۰/۰۱۲*

\* معنی دار

که محل سکونت، جنسیت، مصرف مواد مخدر، روان‌درمانی و مصرف الکل از عوامل تأثیرگذار در عود هستند (۲۳-۲۰). در این مطالعه نیز سن، محل سکونت، داشتن سابقه جرم و جنایت و نوع درمان از عوامل تأثیرگذار در عود بیماری شناخته شدند.

در مطالعه یزدانی و همکارانش که در سال ۲۰۱۴ به صورت همگروهی بر روی ۲۵۵ بیمار به مدت ۵ سال پیگیری انجام شد، به بررسی عوامل مؤثر بر عود بیماران دارای اختلال دو قطبی نوع یک با مدل فرایند شمارشی Andersen\_Gill پرداختند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که سابقه اختلالات روانی در بستگان درجه یک خطر رخداد عود را افزایش می‌دهد (۲۴). در این مطالعه نیز در حالت یک متغیره، سابقه خانوادگی بر خطر عود بیماری مؤثر بود ولی این متغیر در حضور سایر متغیرها در مدل چندمتغیره تأثیر آماری معنی داری نداشت که این موضوع می‌تواند به دلیل متغیرهای متفاوت و مدل مورد استفاده در این مطالعه باشد.

قریشی زاده و همکارانش در سال ۲۰۱۰، ۱۴۰ بیمار مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک را که سابقه حداقل دو بار حمله داشتند، مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها عوامل خطر ساز در عود اختلال خلقی نوع یک را بر اساس فراوانی عوامل مشاهده شده بررسی نموده و مدل آماری برای بررسی عوامل بر عود ارائه ندادند. در مطالعه آن‌ها مهم‌ترین علت عود، سوء مصرف مواد بود که در مطالعه حاضر این متغیر بر عود بیماری تأثیر معنادار نداشت (۲۵). در مطالعه‌ای که توسط Kessing و همکاران برای بررسی عوامل مؤثر بر عود بیماران بر روی ۴۰۶ بیمار مبتلا به اختلال دو قطبی با ۴ سال پیگیری با استفاده از مدل شکنندگی انجام شد، نتایج نشان داد که ارتباط معنی داری میان خطر عود و جنسیت وجود ندارد. در مطالعه حاضر نیز اثر جنسیت معنی دار نبود (۲۶).

رحمتی و همکاران در مطالعه‌ای به تعیین برخی از عوامل خطر بر زمان عود در بیماران مبتلا به اختلال اسکیزوفرنی با استفاده از مدل شکنندگی پرداختند. در

آگاهی از عوامل خطر عود بیماری، به بیماران و خانواده‌های آن‌ها جهت پیشگیری از عود بیماری و اثرات زیان‌بار آن کمک می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر عود بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک با استفاده از مدل‌های شکنندگی به روش درستمایی جریمه شده است. با استفاده از مدل شکنندگی به روش درستمایی جریمه شده تأثیر متغیرها بر عود بیماری بررسی شد. نتایج برازش مدل تک متغیره حاکی از آن است که متغیرهای سن، قومیت، محل سکونت، جرم و جنایت و نوع درمان معنادار هستند. یافته‌ها نشان داد که بالا رفتن سن فاصله زمانی بین عودها را کاهش می‌دهد. یعنی با بالا رفتن سن، عودها با فاصله زمانی کم‌تری رخ می‌دهند و افراد بیش‌تر در معرض خطر عود هستند. نتایج برازش مدل شکنندگی نیز نشان می‌دهد نسبت خطر عود در بین روستاییان به شرط ثابت نگه داشتن سایر متغیرها، ۰/۸۳ برابر افرادی است که در شهر زندگی می‌کنند (یعنی سکونت در روستاها، ۱۷ درصد خطر عود را در بیماران مورد بررسی کاهش می‌دهد). در مطالعاتی که در زمینه عوامل مؤثر بر عود صورت گرفته است، نشان داده شد



مطالعه آن‌ها سن، جنسیت، وضعیت تاهل و سابقه بیماری بر عود بیماری اثر معنی‌دار داشت (۲۷).

Bromet و همکاران در یک مطالعه همگروهی بر روی ۱۲۳ بیمار دارای اختلال دوقطبی با چهار سال پیگیری با استفاده از مدل مخاطره متناسب کاکس به بررسی فاصله زمان عود بیماری بعد از اولین بستری پرداختند. نتیجه مطالعه آن‌ها نیز نشان داد که متغیرهای سن و سابقه بیماری و مصرف دارو بر عود مجدد بیماری اثر معنی‌دار دارد (۲۸). تفاوت در نتایج این مطالعه می‌تواند به دلیل بررسی ویژگی‌های دوران کودکی بیماران در کنار بررسی ویژگی‌های مربوط به بیماری، باشد.

در مطالعه نجفی و همکاران که به صورت همگروهی گذشته‌نگر بر روی ۴۰۰ بیمار دارای اختلالات روانی انجام شد، اثر سن و محل سکونت بر عود بیماری موثر نبود ولیکن قومیت و نوع درمان بر وقوع عود بیماری موثر بودند (۲۹). در این مطالعه هر چهار متغیر بر فاصله زمانی بین عود بیماری موثر بودند که تفاوت نتایج این مطالعه ممکن است به دلیل این موضوع باشد که در این مطالعه فقط بیماران دارای اختلال دوقطبی نوع یک برخلاف مطالعه نجفی که کلیه اختلالات مدنظر قرار گرفتند، باشد.

مطالعه شعبانی و همکاران روی ۲۳ بیمار مبتلا با تشخیص اختلال دو قطبی نوع یک به صورت آینده‌نگر با پیگیری ۸ تا ۲۴ ماه انجام شد. نتیجه این بررسی هیچ عامل مرتبط با بیماری را موثر بر عود بیماری نشان نداد (۳۰). در خصوص استفاده از مدل‌های شکنندگی در داده‌های بازگشتی به جای مدل‌های کاکس معمولی و نشان دادن مزیت این مدل‌ها، مطالعات متفاوتی بر روی بیماری‌های عود کننده صورت گرفته است، از جمله مطالعه Rondeau و همکاران که مدل شکنندگی توأم را در بیماران سرطانی دارای عود برازش دادند و برای برآورد پارامترها از روش الگوریتم EM استفاده کردند. آن‌ها در این مطالعه نشان دادند که برآورد ماکزیمم درستی‌جریمه شده برای برآوردهای تابع خطر

تجمعی در مدل‌های شکنندگی مشترک با سانسور از راست بر مدل‌های معمول ارجحیت دارد و نتایج معتبری از این روش حاصل می‌شود. در مطالعه حاضر نیز مدل شکنندگی دقت برآوردها را نسبت به مدل کاکس که دارای کم‌برآوردی است، واقعی‌تر برآورد می‌کند (۱۰). قدیمی و همکاران نیز در سال ۲۰۱۱ مدل پارامتری لگ‌لجستیک و مدل کاکس و ارزیابی ورود اثر شکنندگی در بیماران مبتلا به سرطان معده را مورد بررسی قرار دادند که نتایج آنان نشان داد، بر اساس معیار آکاییک مدل لگ‌لجستیک به همراه شکنندگی گاما از سایر مدل‌ها کاراتر است که با نتایج مطالعه حاضر از نظر توزیع شکنندگی مطابقت دارد (۱۴).

Ripatti و Palmgren برای برآورد در مدل‌های شکنندگی چندمتغیره از روش درست‌نمایی جزئی جریمه شده استفاده کردند. در این مطالعه برآورد براساس تقریب لاپلاس صورت گرفت که منجر به برآورد معادلات بر مبنای درست‌نمایی جزئی اثرات ثابت جریمه شده است و توزیع حاشیه ای واحدهای شکنندگی، واحد جریمه را تعیین می‌کند (۱۶).

در مطالعه Huang و Liu، مدل‌های شکنندگی ساده و توأم را به سه نوع داده برازش داده و برای برآورد پارامترها از تکنیک مربع گوسین استفاده نمودند. آن‌ها با سه روش الگوریتم EM و الگوریتم PPL و مربع گوسین پارامترها را برآورد کرده و با استفاده از آریبی و خطای استاندارد و میانگین خطای استاندارد، دقت برآوردها را مقایسه کردند (۹). در مطالعه حاضر عوامل مؤثر بر زمان عود در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک با استفاده از مدل شکنندگی نیمه پارامتری با پارامتر شکنندگی گاما و وایبل و گوسین معکوس بررسی شد و نتایج نشان داد که پارامتر شکنندگی گاما نسبت به سایر مدل‌ها برازش بهتری دارد.

مطالعه حاضر ممکن است با مطالعاتی که تاکنون در مناطق مختلف کشور و جهان انجام شده است، تفاوت داشته باشد که این تفاوت‌ها به دلیل دوره زمانی

بنابراین رخداد‌های مکرر در بیماری‌های مزمن مانند عود بیماری را می‌توان با استفاده از مدل‌های مختلف رخداد‌های بازگشتی تحلیل کرد. در بین مدل‌های موجود، مدل‌های شکنندگی با توجه به این که همبستگی بین رخدادها را در برازش مدل در نظر می‌گیرد، برازش بهتری دارد و اثر متغیرها را به صورت واقعی‌تر برآورد می‌کند.

جمع‌آوری داده‌ها، متغیرهای جمع‌آوری شده، تعداد نمونه و ویژگی‌های نمونه‌ها، مدل مورد استفاده یا متغیر پاسخ مورد نظر که در برخی مطالعات فراوانی تعداد عودها، اولین رخداد عود و یا فاصله زمانی عودها است و هم‌چنین آنالیز مورد استفاده در تحلیل داده‌ها و حتی هدف مطالعه باشد (۳۱-۳۵، ۲۹، ۲۶، ۱۳).

## References

- Salvatore P, Tohen M, Khalsa H-MK, Baethge C, Tondo L, Baldessarini RJ. Longitudinal research on bipolar disorders. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 2007; 16(02): 109-117.
- Kleinman LS, Lowin A, Flood E, Gandhi G, Edgell E, Revicki DA. Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics.* 2003; 21(9): 601-622.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: APA; 1994. Available from: <http://www.psychiatryonline.com/DSMPDF/dsm-iv.pdf>.
- Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry.* 10<sup>th</sup>ed. Philadelphia. LWW; 2007.
- Murray CJ, Lopez AD. *The global burden of disease and injury series.* Geneva: WHO; 1996.
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med.* 1989; 321(22): 1489-1493.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1995; 152(11): 1635-1640.
- Kalbfleisch JD, Schaubel DE, Ye Y, Gong Q. An Estimating Function Approach to the Analysis of Recurrent and Terminal Events. *Biometrics.* 2013; 69(2): 366-374.
- Liu L, Huang X. The use of Gaussian quadrature for estimation in frailty proportional hazards models. *Stat Med.* 2008; 27(14): 2665-2683.
- Rondeau V, Mathoulin-Pelissier S, Jacquemin-Gadda H, Brouste V, Soubeyran P. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. *Biostatistics.* 2007; 8(4): 708-721.
- Yan J. Analysis of Multivariate Survival Data. *J Am Stat Assoc.* 2005; 100(469): 354-355.
- Vaupel JW, Manton KG, Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography.* 1979; 16(3): 439-454.
- 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(2): 217-224.
- Ghadimi MR, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Rasouli M, Sheikhfathollahi M. Family history of the cancer on the survival of the patients with gastrointestinal cancer in

- northern Iran, using frailty models. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 104.
15. Mazroui Y, MathoulinPélissier S, MacGrogan G, Brouste V, Rondeau V. Multivariate frailty models for two types of recurrent events with a dependent terminal event: application to breast cancer data. *Biom J*. 2013; 55(6): 866-884.
  16. Ripatti S, Palmgren J. Estimation of multivariate frailty models using penalized partial likelihood. *Biometrics*. 2000; 56(4): 1016-1022.
  17. Kleibaum David G, Klein M. *Survival analysis: a self-learning text*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Springer; 2012.
  18. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(6): 917-923.
  19. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York: Springer; 2000.
  20. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorder*. 2003; 5(4): 231-242.
  21. Strakowski SM, DelBello MP. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2000; 20(2): 191-206.
  22. Winokur G1, Coryell W, Akiskal HS, Maser JD, Keller MB, Endicott J, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: Familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(3): 365-372.
  23. Tsuchiya KJ, Agerbo E, Byrne M, Mortensen PB. Higher socio-economic status of parents may increase the risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychol Med*. 2004; 34(5): 787-793.
  24. Yazdani-Charati J, Zarghami M, Saadat S. Determining the factors affecting recurrence in bipolar I disorder using Andersen-Gill counting process model. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2014; 23(108): 83-89 (Persian).
  25. Ghoreishizadeh SMA, Ranjbar Kuchaksaray F, Zakaria Pezeshki M. Evaluation of Risk Factors of Relapse in Bipolar I Disorders and Its Relation to Demographic Feature. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health Services*. 2009; 31(2): 77-81.
  26. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109(5): 339-344.
  27. Rahmati M, Rahgozar M, Bakhshi E, Farzaneh N, Fadaei F, Cheraghi L. Applying accelerated failure time frailty model using Bayesian approach to identify some risk factors of time to relapses in schizophrenia patients. *Koomesh*. 2014; 15(3): 310-315.
  28. Bromet EJ, Finch SJ, Carlson GA, Fochtmann L, Mojtabai R, Craig TJ, et al. Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005; 40(2): 106-113.
  29. Najafi-Vosough R, Ghaleiha A, Faradmal J, Mahjub H. Recurrence in Patients with Bipolar Disorder and Its Risk Factors. *Iran J Psychiatry*. 2016; 11 (3), 173-177(Persian).
  30. Shaabani A, Eftekhar M, Daneshamouz B, Ahmadkhaniha HR, Hakim Shoushtari M, Ghaleh Bandi M, et al. Degree of recurrence of type i bipolar disorder: A 17 month follow-

- up of patients with first-episode mania. *Adv Cogn Sci* 2006; 8(3): 33-42. (Persian).
31. Degenhardt EK, Gatz JL, Jacob J, Tohen M. Predictors of relapse or recurrence in bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2012; 136(3): 733-739.
  32. Altman S, Haeri S, Cohen LJ, Ten A, Barron E, Galynker II, et al. Predictors of relapse in bipolar disorder: A review. *J Psychiatr Pract.* 2006; 12(5): 269-282.
  33. De DC, Gonzalez-Pinto A, Montes JM, Goikolea JM, Saiz-Ruiz J, Prieto E, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorders in Spain (PREBIS study data). *J Affect Disord* 2012; 141(2-3): 406-414.
  34. Stefos G, Bauwens F, Staner L, Pardoen D, Mendlewicz J. Psychosocial predictors of major affective recurrences in bipolar disorder: a 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 93(6): 420-426.
  35. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(4): 582-590.