

# تحلیل زمان سپری شده تا عودهای مکرر در بیماران اسکیزوفرنیک با استفاده از مدل‌های پیشامدهای بازگشتی

لیلا چراغی<sup>۱</sup>، \*مهدی رهگذر<sup>۲</sup>، فرید فدایی<sup>۳</sup>، مسعود کریملو<sup>۴</sup>، اکبر بیگلریان<sup>۵</sup>

## چکیده

**هدف:** اسکیزوفرنیا به جهت شیوع بالا و شدت نشانه‌ها و عودهای مکرر مورد تأکید قرار می‌گیرد. در این مطالعه به تحلیل خطر بازگشت عودهای مکرر در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا به وسیله مدل‌های پیشامدهای بازگشتی پرداخته شده است.

**روش بررسی:** نوع مطالعه این تحقیق مشاهده‌ای طولی آینده‌نگر بوده است که در آن از اطلاعات ۱۵۹ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا بستری در مرکز آموزشی-درمانی روانپزشکی رازی استفاده شده است. مدل شرطی نوع دوم و مدل شکنندگی برای تحلیل زمان‌ها تا عود به کار گرفته شده است. نرم‌افزارهای مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل داده‌ها SAS نسخه ۹/۱ و R نسخه ۲/۱۱/۰ بود. سطح معنی‌داری آزمون‌ها نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

**یافته‌ها:** در مدل شرطی نوع دوم متغیرهای سن در آغاز بیماری ( $P=۰/۰۲۱$ ) و وضعیت تأهل ( $P<۰/۰۰۱$ ) تنها بر خطر وقوع عود اول بیماری دارای اثر معنی‌دار بودند و هیچ یک از عوامل سن در آغاز بیماری، جنسیت، وضعیت تأهل، نحوه شروع بیماری، سابقه ضربه به سر و سابقه بیماری اسکیزوفرنیا در خانواده بر خطر وقوع عود دوم اثر معنی‌دار نداشتند. سابقه ضربه به سر نیز تنها بر خطر وقوع عود سوم بیماری اثر معنی‌دار داشت ( $P=۰/۰۲۰$ ). در مدل شکنندگی، تنها اثر متغیرهای جنس ( $P=۰/۰۱۴$ ) و سابقه ضربه به سر ( $P=۰/۰۱۴$ ) بر خطر وقوع عودهای بعدی معنی‌دار شد.

**نتیجه‌گیری:** برخی عوامل تحت مدل شرطی نوع دوم دارای اثر معنی‌دار بر خطر وقوع عودهای بعدی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بودند و اثر برخی دیگر تحت مدل شکنندگی، معنی‌دار شد. نیاز است در پژوهش‌های بعدی، اثر دیگر متغیرهای پیش‌آگهی دهنده بر خطر وقوع یا زمان وقوع عودهای بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

**کلیدواژه‌ها:** اسکیزوفرنیا، عود، پیشامدهای بازگشتی، مدل شرطی نوع دوم، مدل شکنندگی

۱- کارشناس ارشد آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
 ۲- دکترای آمار زیستی، دانشیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
 ۳- متخصص روانپزشکی، دانشیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران  
 ۴- دکترای آمار زیستی، استادیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۰/۰۹/۰۷

پذیرش مقاله: ۹۱/۱۲/۲۰

\* آدرس نویسنده مسئول:

تهران، اوین، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، گروه آمار زیستی

\* تلفن: ۲۲۱۸۰۱۴۶ (۲۱) ۹۸+

\* رایانامه:

m\_rahgozar 2003@yahoo.com.au



## مقدمه

اسکیزوفرنیا<sup>۱</sup> یک نابسامانی بالینی با آسیب‌شناسی روانی متنوع و تخریب‌گر است که شناخت، عاطفه، ادراک و سایر جنبه‌های رفتاری بیمار را درگیر می‌کند (۱)؛ و به جهت شیوع بالا در افراد جامعه و به ویژه جوانان و همچنین بیشترین پیامدهای نامطلوب از قبیل خودکشی، طلاق، نزول شدید کارکرد فردی و اجتماعی و بیشترین مدت بستری بین انواع روانپزشکی مورد تأکید قرار می‌گیرد. شیوع همه عمر اسکیزوفرنیا حدود یک درصد است (۲)، به این معنی که از هر ۱۰۰ نفر، یک نفر در طول زندگی خود به اسکیزوفرنیا مبتلا خواهد شد. این بیماری معمولاً قبل از ۲۵ سالگی شروع می‌شود، در اکثر موارد تا آخر عمر باقی می‌ماند و هیچ یک از طبقات اجتماعی از ابتلا به آن مصون نیستند. میزان بروز سالیانه اسکیزوفرنیا بین ۱۰ تا ۲۰ مورد از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است و شیوع نقطه‌ای آن تقریباً ۴ مورد از هر ۱۰۰۰ نفر است. میزان شیوع نقطه‌ای اسکیزوفرنیا در ایران ۰/۲۵ درصد تخمین زده می‌شود. درصد شیوع در گروه‌های سنی متفاوت بوده و در مردان ۰/۱۸ درصد و در زنان ۰/۳۱ درصد است (۴). شیوع اسکیزوفرنیا در مردان و زنان مساوی است ولی سن آغاز و سیر بیماری در دو جنس تفاوت دارد. حداکثر شیوع سنی اسکیزوفرنیا در زنان ۲۵ تا ۳۵ سالگی و در مردان ۲۰ تا ۲۵ سالگی است. پیامد بیماران زن بهتر از پیامد بیماران مرد است. از یافته‌های مهم در اسکیزوفرنیا آن است که افراد دچار اسکیزوفرنیا در نیمکره شمالی، بیشتر در زمستان و اوایل بهار متولد شده‌اند. از فرضیه‌هایی که در این مورد وجود دارد آن است که تماس با آنفولانزا که بیشتر در فصول سرد سال رخ می‌دهد، در سه ماه دوم حاملگی میزان بروز اسکیزوفرنیا را افزایش می‌دهد. همچنین خویشاوندان درجه یک افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا، در مقایسه با کل جمعیت، بیشتر در معرض خطر ابتلا به این بیماری قرار دارند. با توجه به درمان‌های متعدد روانپزشکی درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بهبود می‌یابند؛ اما در اکثریت آنان نشانه‌ها و عوارض کمابیش باقی می‌ماند. سیر شناخته شده اسکیزوفرنیا پر از تشدید و فروکش است. در مورد این بیماری معمولاً عود<sup>۲</sup> صورت می‌گیرد. به دنبال هر عود روان‌پزشکی، نزول بیشتری در کارکرد پایه بیمار ایجاد می‌گردد. در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بستری در بیمارستان‌های روانپزشکی تنها حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد دارای پیش‌آگهی (پیامد) خوب از بیماری هستند و بیش از ۵۰ درصد بیماران دارای پیش‌آگهی متوسط و در حدود ۳۰ درصد دارای پیش‌آگهی بد هستند، زیرا مکرراً

بستری می‌شوند و علائمشان تشدید می‌یابد (۳). برخی عوامل که منجر به پیش‌آگهی بد بیماری می‌شوند عبارتند از: شروع در سنین پایین، شروع تدریجی، تجرد، جدا شده یا همسر مرده بودن، داشتن سابقه اسکیزوفرنیا در خانواده، داشتن سابقه ضربه به سر و عودهای مکرر در اسکیزوفرنیا تنها وقوع و عود بیماری مطرح نیست، بلکه می‌توان جنبه زمان سپری شده تا عود این بیماری را نیز در نظر گرفت و به تحلیل این زمان پرداخت. تحلیل زمان تا عود این بیماری در حوزه تحلیل بقا قرار می‌گیرد. لذا اگر بتوان با استفاده از مدل‌های بقا تعیین کرد که چه ارتباطی بین عوامل خطر و خطر ریسک وقوع عودهای بعدی وجود دارد، کمک شایان ذکری به بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و خانواده‌هایشان خواهد شد. در این مطالعه قصد داریم با استفاده از مدل‌های مربوط به پیشامدهای بازگشتی<sup>۳</sup> به بررسی رابطه بین برخی متغیرهای زمینه‌ای و عوامل خطر با ریسک عودهای مکرر در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا بپردازیم.

## روش بررسی

نوع مطالعه این تحقیق، مشاهده‌ای طولی آینده‌نگر است. جامعه هدف در این تحقیق شامل کلیه بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا است که حداقل یک بار عود داشته‌اند. جامعه آماری این تحقیق کلیه بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیایی است که به علت عود بیماری حداقل یکبار در مرکز آموزشی - درمانی روانپزشکی رازی تهران بستری شده‌اند. نمونه آماری این تحقیق ۱۶۲ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا بوده است که حداقل یک بار عود داشته و از آغاز سال ۱۳۸۲ تا پایان سال ۱۳۸۴ اولین پذیرش را در بیمارستان رازی به همین علت داشته‌اند. این افراد تا پایان سال ۱۳۸۸ پیگیری شدند و اطلاعات مورد نظر از روی پرونده‌های آنان گردآوری شد. روش نمونه‌گیری در این مطالعه از نوع در دسترس است. در این مطالعه ۳ بیمار که در همه متغیرهای کمکی دارای مقادیر گمشده بودند، از نمونه کل حذف شدند. برای بقیه بیماران زمان آغاز بیماری اسکیزوفرنیا به عنوان زمان آغاز پیگیری آنان در نظر گرفته شد؛ بیماران تا پایان سال ۸۸ از لحاظ رخداد عودهای مکرر پیگیری شدند. برای هر بیمار، زمان از آغاز بیماری تا وقوع عودهای مکرر در مقیاس هفته ثبت گردید. با توجه به ماهیت عودکنندگی اسکیزوفرنیا ممکن است بیماران در طول زندگی چند بار دچار عود بیماری شوند. بر اساس این ویژگی تحلیل زمان‌های سپری شده تا وقوع عودهای بعدی باید با استفاده از مدل‌های پیشامدهای بازگشتی



خطر هم‌سطح هستند، شکنندگی متفاوتی داشته باشند؛ بنابراین ممکن است برای بیمارانی که شکننده‌تر از بقیه‌اند خطر وقوع عود افزایش یابد. به همین دلیل مدل دیگری که برای تحلیل زمان‌های سپری شده تا عودهای مکرر به کار گرفته شد، مدل شکنندگی با توزیع گاما است (۸-۱۰).

عواملی که در این تحقیق اثرشان بر خطر عودهای مکرر بررسی شد عبارت بودند از: جنسیت، سن در زمان آغاز بیماری، نحوه آغاز بیماری، وضعیت تأهل، داشتن سابقه اسکیزوفرنیا در خانواده (درجه یک تا سه) و داشتن سابقه ضربه به سر. آنالیز داده‌ها نیز به کمک نرم افزارهای SAS نسخه ۹/۱ و R نسخه ۲/۱۱/۰ انجام گرفت. سطح معنی‌داری در کلیه آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

از ۱۵۹ بیمار مورد مطالعه ۱۳۴ نفر (۸۴/۲۸ درصد) مرد و ۲۵ نفر (۱۵/۷۲ درصد) زن بودند. میانگین سن بیماران در زمان آغاز بیماری ۲۱/۴۹ سال، تعداد بیماران متأهل ۳۱ نفر (۱۹/۵۰ درصد) و تعداد بیماران با آغاز ناگهانی ۸۵ نفر (۵۳/۴۶ درصد) بود. ۷۶ بیمار (۴۷/۸۰ درصد) سابقه ضربه به سر داشتند. تنها ۱۰ بیمار (۶/۲۹ درصد) در خانواده خود (درجه یک تا سه) دارای بیمار اسکیزوفرن بودند.

جدول (۱) توزیع تعداد عودها را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا نشان می‌دهد. در طول دوره پیگیری، عود اسکیزوفرنیا در ۲ بیمار (۱/۲۶ درصد) یک بار، در ۷۷ بیمار (۴۸/۴۹ درصد) دو بار، در ۴۱ بیمار (۲۵/۷۹ درصد) سه بار و در ۳۹ بیمار (۲۴/۵۳ درصد) بیش از سه بار بود.

جدول ۱- توزیع تعداد عودهای بیماری در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا در بیمارستان روانی رازی

تعداد عود	فراوانی	درصد
یک بار	۲	۱/۲۶
دو بار	۷۷	۴۸/۴۳
سه بار	۴۱	۲۵/۷۹
چهار بار	۲۰	۱۲/۵۸
پنج بار و بیشتر	۱۹	۱۱/۹۵

بر خطر وقوع چهارمین عود و بیشتر به دلیل حجم کم نمونه، نامعتبر است (۷). بنابراین بررسی اثر عوامل تنها بر خطر وقوع سه عود اول منطقی است.

انجام گیرد (۵). در این مدل‌ها برای هر فرد مورد مطالعه پیشامد مورد نظر (در این جا عود بیماری) بیش از یک بار رخ می‌دهد. در این مطالعه از بین مدل‌های پیشامدهای بازگشتی، مدل‌های شرطی نوع دوم<sup>۱</sup> (۶) و شکنندگی<sup>۲</sup> (۷،۸) را برای تحلیل زمان سپری شده تا عودهای مکرر برگزیدیم؛ زیرا این مدل‌ها هنگام وجود وابستگی بین پیشامدها یا زمان‌های مربوط به یک فرد به کار می‌روند. مدل شرطی نوع دوم هنگامی به کار می‌رود که خطر وقوع پیشامد اول، دوم، سوم و غیره یکسان نباشد و مدل شکنندگی هنگامی به کار می‌رود که علاوه بر متغیرهای کمکی ارزیابی شده، متغیرهای پنهان دیگری مانند خصوصیات فردی که قابل اندازه‌گیری نیستند نیز بر خطر وقوع پیشامد اثرگذار باشند. در نابسامانی اسکیزوفرنیا وقوع عودهای مکرر برای بیمار، نماینده پیش‌آگهی بد است (۳). به عبارت دیگر در بیماری که عود اسکیزوفرنیا به دفعات تکرار می‌شود، احتمال وقوع عودهای بعدی بالاتر است. لذا بین عودهای مربوط به یک فرد و در نتیجه زمان‌های سپری شده تا وقوع این عودها همبستگی وجود دارد. از طرفی تکرار هر عود کارکرد بیمار را مختل و شرایط وی را برای عود بعدی بدتر می‌سازد. به عبارت دیگر خطر عود اول متفاوت از خطر عود دوم است. همچنین خطر عود دوم متفاوت از خطر عود سوم است و الی آخر؛ بر این اساس می‌توان اثر عوامل را بر خطر هر عود به طور جداگانه بررسی کرد. برای این منظور در این مطالعه از مدل شرطی نوع دوم در تحلیل استفاده شد (۷). در مدل شرطی مزبور، مقیاس زمان مورد استفاده زمان سپری شده بین عودهای متوالی در نظر گرفته شد. در نابسامانی اسکیزوفرنیا ممکن است بیمارانی که از لحاظ عوامل

در مدل شرطی نوع دوم امکان بررسی اثر عوامل بر خطر هر بار عود به طور جداگانه فراهم است. در این مطالعه تنها ۳۹ بیمار (۲۴/۵۳ درصد) بیش از سه عود داشتند؛ لذا بررسی اثر عوامل



با برازش مدل شرطی نوع دوم به داده‌ها ملاحظه شد که متغیرهای سن در آغاز بیماری ( $P=0/021$ ) و وضعیت تأهل ( $P<0/001$ ) تنها بر خطر وقوع عود اول بیماری اثر معنی‌دار بودند. هیچ یک از عوامل نام برده بر خطر وقوع عود دوم اثر معنی‌دار نداشتند. سابقه ضربه به سر نیز تنها بر خطر وقوع عود سوم بیماری اثر معنی‌دار داشت ( $P=0/020$ ). متغیرهای نحوه آغاز بیماری و سابقه بیماری اسکیزوفرنیا در خانواده بر هیچ یک از خطرهای وقوع عود اول، دوم و سوم اثر معنی‌دار نداشتند (جدول ۲).

در گام بعدی برای تحلیل این داده‌ها، از مدل شکنندگی استفاده شد. در مدل شکنندگی علاوه بر متغیرهای کمکی ارزیابی شده، یک متغیر تصادفی اندازه‌گیری نشده نیز که نشان دهنده خصوصیات فردی غیر قابل اندازه‌گیری بیماران است، در خطر وقوع عودهای بعدی تأثیرگذار است. تفاوت این مدل با مدل قبلی این است که در مدل شکنندگی، دیگر اثر عوامل نام برده بر خطر عودهای اول، دوم و سوم به طور جداگانه بررسی نمی‌شود، بلکه اثر عوامل را به طور کلی بر خطر وقوع عودهای بعدی بررسی می‌کنند. مدل شکنندگی با توزیع گاما مدلی است که در آن توزیع آماری متغیر تصادفی توزیع گاما است. در مدل شکنندگی با توزیع گاما، تنها اثر متغیرهای جنس و سابقه ضربه به سر بر خطر وقوع عودهای بعدی معنی‌دار شد (برای هر دو  $P=0/014$ ) (جدول ۳).

جدول ۲- اثر عوامل پیش‌آگهی دهنده بر مخاطره وقوع عودهای اول، دوم و سوم بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا با استفاده از مدل شرطی نوع دوم

نوبت عود	متغیر	مقدار احتمال	نسبت خطر HR	فاصله اطمینان ۹۵٪
عود اول	سن در زمان آغاز بیماری	* $0/021$	$1/029$	( $1/004$ و $1/054$ )
	جنسیت <sup>+</sup>	$0/369$	$1/230$	( $0/783$ و $1/930$ )
	وضعیت تأهل <sup>+</sup>	* $<0/001$	$2/100$	( $1/364$ و $3/247$ )
	نحوه آغاز بیماری <sup>+</sup>	$0/675$	$0/933$	( $0/675$ و $1/290$ )
	سابقه ضربه به سر <sup>+</sup>	$0/546$	$1/106$	( $0/797$ و $1/531$ )
	سابقه بیماری اسکیزوفرنی در خانواده <sup>+</sup>	$0/773$	$1/102$	( $0/567$ و $0/146$ )
عود دوم	سن در زمان آغاز بیماری	$0/631$	$0/984$	( $0/968$ و $1/020$ )
	جنسیت	$0/783$	$0/935$	( $0/582$ و $1/503$ )
	وضعیت تأهل	$0/752$	$1/071$	( $0/701$ و $1/637$ )
	نحوه آغاز بیماری	$0/186$	$0/799$	( $0/573$ و $1/115$ )
	سابقه ضربه به سر	$0/633$	$1/086$	( $0/773$ و $1/524$ )
	سابقه بیماری اسکیزوفرنی در خانواده	$0/957$	$2/146$	( $0/486$ و $2/146$ )
عود سوم	سن در زمان آغاز بیماری	$0/613$	$0/991$	( $0/958$ و $1/026$ )
	جنسیت	$0/468$	$1/284$	( $0/653$ و $2/526$ )
	وضعیت تأهل	$0/379$	$0/780$	( $0/449$ و $1/357$ )
	نحوه آغاز بیماری	$0/984$	$0/995$	( $0/637$ و $1/555$ )
	سابقه ضربه به سر	* $0/020$	$1/715$	( $1/088$ و $2/703$ )
	سابقه بیماری اسکیزوفرنی در خانواده	$0/465$	$0/707$	( $0/279$ و $1/792$ )

\* معنی‌دار در سطح  $0/05$ .

+ در هر یک از متغیرها به ترتیب زن بودن، متأهل بودن، آغاز ناگهانی، سابقه نداشتن ضربه به سر و سابقه نداشتن نابسامانی اسکیزوفرنیا در خانواده به عنوان رده مرجع در نظر گرفته شده است.

± به عنوان نمونه خطر عود اول اسکیزوفرنیا در مردان نسبت به زنان محاسبه شده است.



مقایسه نسبت‌های خطر در مدل شکنندگی نشان داد که برای بیمارانی که خصوصیات فردی غیر قابل اندازه‌گیری‌شان (شکنندگی) یکسان است: خطر وقوع عودهای بعدی در مردان تقریباً دو برابر زنان است ( $RH=2/153$ ) همچنین خطر وقوع عودهای مکرر در بیمارانی که سابقه ضربه به سر دارند نسبت به بیمارانی که سابقه ضربه به سر ندارند، ۷۵/۴ درصد ( $1+0/754=1/754$ ) بیشتر است (جدول ۳).

نگاهی به میزان خطرهای به‌دست آمده از مدل شرطی نوع دوم نشان داد که میزان افزایش خطر وقوع عود اول با افزایش سن در آغاز بیماری به میزان ۲/۹ درصد ( $1+0/29=1/29$ ) افزایش می‌یابد. خطر وقوع عود اول در بیماران مجرد، جدا شده یا همسر مرده تقریباً دو برابر خطر وقوع عود اول در بیماران متأهل است. خطر وقوع عود سوم در بیمارانی که سابقه ضربه به سر دارند، ۷۱/۵ درصد ( $1+0/715=1/715$ ) بیشتر از بیمارانی است که سابقه ضربه به سر ندارند (جدول ۲).

جدول ۳- اثر عوامل پیش‌آگهی دهنده بر مخاطره وقوع عودهای مکرر بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا با استفاده از مدل شکنندگی

متغیر	مقدار احتمال	نسبت خطر HR	فاصله اطمینان ۹۵٪
سن در زمان آغاز بیماری	۰/۴۰۰	۱/۰۱۶	(۰/۹۷۹ و ۱/۰۵۵)
جنسیت	*۰/۰۱۴	+۲/۱۵۳	(۱/۱۶۹ و ۳/۹۶۶)
وضعیت تأهل	۰/۰۹۳	۱/۶۷۲	(۰/۹۱۷ و ۳/۰۴۹)
نحوه آغاز بیماری	۰/۸۷۰	۱/۰۳۹	(۰/۶۵۹ و ۱/۶۳۹)
سابقه ضربه به سر	*۰/۰۱۴	۱/۷۵۴	(۱/۱۲۱ و ۲/۷۴۷)
سابقه بیماری اسکیزوفرنی در خانواده	۰/۳۹۰	۰/۷۱۱	(۰/۳۲۵ و ۱/۵۵۵)

\* معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

+ به عنوان نمونه در بیمارانی که شکنندگی یکسان دارند، نسبت خطر عودهای بعدی در مردان نسبت به زنان محاسبه شده است.

## بحث

به علت ماهیت نابسامانی اسکیزوفرنیا عودهایی که برای هر فرد رخ می‌دهند هم بسته‌اند، زیرا عودهای قبلی، خطر عودهای بعدی را افزایش می‌دهد. در این حالت برای تحلیل زمان‌ها بهتر است از روش‌هایی استفاده شود که این همبستگی را لحاظ می‌کنند. در مدل‌های شرطی نوع دوم و شکنندگی این همبستگی در نظر گرفته می‌شود. از طرفی تکرار هر عود کارکرد بیمار را مختل و شرایط وی را برای عود بعدی بدتر می‌سازد؛ بر این اساس اثر عوامل نامبرده بر خطر هر عود به طور جداگانه بررسی می‌شود. برای این منظور از مدل شرطی نوع دوم استفاده شد. نتایج نشان می‌دهد ارتباط متغیرهای سن در زمان آغاز بیماری، جنسیت، وضعیت تأهل، نحوه آغاز بیماری، سابقه ضربه به سر و سابقه بیماری اسکیزوفرنی در خانواده با خطر وقوع عودها تحت دو مدل شرطی نوع دوم و شکنندگی متفاوت است. به طوری که در مدل شرطی نوع دوم متغیرهای سن و وضعیت تأهل بر خطر عود اول دارای اثر معنی‌دار بودند، در حالی که اثر این متغیرها بر خطر وقوع عود در روش شکنندگی معنی‌دار نشده است. حتی در مدل شرطی نوع دوم نیز متغیرهایی (سن و جنس) که بر خطر وقوع عود اول دارای اثر معنی‌دار بودند، اثرشان بر خطر عود دوم یا سوم معنی‌دار نشده است.

برای ارزیابی همبستگی بین عودها یا زمان‌های وقوع آن‌ها بهتر است از روش‌هایی استفاده شود که این همبستگی را لحاظ می‌کنند. روش‌های شرطی از جمله این روش‌ها هستند. روش شرطی نوع دوم یکی از انواع روش‌های شرطی است که در این تحقیق به کار گرفته شده است. چنگ<sup>۱</sup> و ونگ<sup>۲</sup> (۱۹۹۹) روش شرطی دیگری را برای تحلیل زمان‌های سپری شده تا عود اسکیزوفرنیا ارائه داده‌اند (۱۱). آنان در این روش زمان‌های سپری شده بین عودهای قبلی را نیز به عنوان متغیر پیشگو در مدل خود وارد کرده‌اند و علاوه بر بررسی این متغیر، به بررسی ارتباط بین جنسیت، استعمال مواد مخدر، داشتن سابقه بستری قبلی به علت بیماری اسکیزوفرنیا و سن آغاز با خطر وقوع عودهای بعدی پرداخته‌اند. در روش آنان هیچ یک از این متغیرها اثر معنی‌دار بر خطر وقوع عودهای بعدی نداشتند.

هنگامی که همبستگی قابل توجهی بین عودهای مربوط به هر فرد وجود داشته باشد، مدل‌های شکنندگی برای آنالیز داده‌ها پیشنهاد می‌شود. در این تحقیق از ویژگی خطر عود برای بیان الگوی پیش‌آگهی نابسامانی اسکیزوفرنی استفاده شده است. به عبارت دیگر هر چه خطر عودهای بعدی بیشتر باشد، نشان می‌دهد که الگوی پیش‌آگهی این نابسامانی رو به بدتر شدن



### نتیجه گیری

اسکیزوفرنیا به جهت شیوع زیاد، شدت نشانه‌ها و عودهای مکرر در افراد و خصوصاً جوانان مورد تأکید قرار می‌گیرد. تحلیل زمان تا عود بیماری در حوزه تحلیل بقا است و با مدل‌های مربوط به پیشامدهای بازگشتی می‌توان به بررسی اثر عوامل پیش‌آگهی دهنده بر خطر آن پرداخت. در این بیماری عودهایی که برای هر بیمار رخ می‌دهد به هم وابسته‌اند. در این حالت باید از روش‌های شرطی یا شکنندگی برای تحلیل استفاده کرد. هنگامی که همبستگی قابل توجه باشد روش شکنندگی پیشنهاد می‌شود. همان‌طور که نشان داده شد تحت این مدل‌ها برخی عوامل ممکن است آثار متفاوتی بر خطر وقوع عودهای بعدی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا داشته باشند.

### تشکر و قدردانی

از خانم دکتر ندا فرزانه دستیار محترم روانپزشکی مرکز آموزشی - درمانی روانپزشکی رازی تهران و خانم آشوری مسئول محترم بایگانی مرکز که همکاری ارزنده‌ای در این پژوهش داشتند صمیمانه تشکر می‌شود.

و زوال است (۳). لذا به بررسی اثر متغیرهای پیش‌آگهی دهنده بر خطر وقوع عودهای بعدی پرداخته شده است. اما می‌توان الگوی پیش‌آگهی این نابسامانی را با استفاده از زمان سپری شده بین عودهای متوالی بعدی نیز بیان نمود. به عبارت دیگر هرچه زمان‌های سپری شده بعدی بین عودهای متوالی بیشتر باشد، نشان می‌دهد عودهای بعدی دیرتر وقوع می‌یابند و الگوی پیش‌آگهی بیماری رو به بهتر شدن است. اما هرچه این زمان‌ها کوتاه‌تر باشند نشان می‌دهد عودهای بعدی زود به زود وقوع می‌یابند و الگوی پیش‌آگهی بیماری رو به بدتر شدن است. چن و همکاران (۲۰۰۴) الگوی پیش‌آگهی اسکیزوفرنیا را با استفاده از تحلیل این زمان‌ها در بین بیماران مؤنث و مذکر، متأهل و غیر متأهل، بیمارانی با سابقه حداقل یک بار بستری قبلی به علت اسکیزوفرنیا و افرادی بدون بستری قبلی، بیمارانی با سن کمتر در آغاز بیماری و بیمارانی با سن شروع بیشتر، مقایسه کرده‌اند (۱۲). براساس یافته‌های آنان الگوی پیش‌آگهی بدتر شدن برای بیماران مؤنث، بیماران متأهل، بیمارانی که سن شروع بیماری کمتری داشتند معنی‌دار شد. چنگ (۲۰۰۴) در مطالعه دیگری از این روش برای تحلیل مدت زمان بین عودهای بعدی استفاده کرد. در مطالعه وی سن آغاز بیماری بر مدت زمان سپری شده بین وقوع عودهای بعدی دارای اثر معنی‌دار بود (۱۳).

### منابع

- Gillanipor M. [Evaluation of family function and its dimension in patients suffering from schizophrenia, bipolar disorder (type I) and chronic renal insufficiency (Persian)]. Thesis for Master of Science in Psychiatric. Tehran. University of social welfare and rehabilitation science; 2008, PP: 30-35.
- Sadock B.C, Sadock V.A. Kaplan & Sadock synopsis of psychiatry. Ten editions, Baltimore, Williams & Wilkins; 2007, PP: 13-30.
- Gelder M, Myo R, Gelder J. Handbook of oxford psychiatry. First edition, London, Oxford Press; 2005, PP: 110-115.
- Mohammady M. [The epidemiological survey of psychiatric disorders in Iran (persian)]. National Research Center of Medical Sciences, Ministry of Health and Medical Education, university of social welfare and rehabilitation science; 2001, PP: 32-35.
- Cook RJ, Lawless JF. The statistical analysis of recurrent events. First edition. New York, Springer; 2007; PP: 12-25.
- Prentice PL, Williams BJ, Peterson VA. On the regression analysis of multivariate failure time data. Biometrika [serial online]. 1981 [cited June 22 2010]; 68(2). [373-379]; Available from: URL: <http://biomet.oxfordjournals.org>.
- Kelly PJ, Lynette L. Survival analysis for recurrent event Data: an application to childhood infectious diseases. Statistics in medicine [serial online] 2000 [cited July 6 2010]; 19(1). [13-33]; Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com>.
- Oakes D. frailty models for multiple event times, in Klein JP and Goel PK. Survival Analysis: State of the Art, Dordrecht, Kluwer Academic Publisher; 1992, PP: 371-379
- Vaida F, Xu R. Proportional hazards model with random effects. Statistics in medicine [serial online] 2000 [cited June 25 2010]; 19(24). [3309-3324]. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com>.
- Kessing LK, Olsen EW, Andersen PK. Recurrence in affective disorder: analyses with frailty models. American journal of epidemiology [serial online] 1999 [cited September 6 2010]; 149(5), [404-411]. Available from: URL: <http://aje.oxfordjournals.org>.
- Chang SH, Wang MC. Conditional Regression analysis of recurrence time data. Journal of American Statistical Association [online serial] 1999 [cited July 6 2010]; 94(448), [1221-1230]. Available from: URL: <http://amstat.org>
- Chen YQ, Wang MC, Huang Y. Semiparametric regression analysis on longitudinal pattern of recurrent gap times. Biostatistics [online serial] 2004 [cited June 20 2010]; 5(2), [277-290]. Available from: URL: <http://biostatistics.oxfordjournals.org>
- Chang SH. Estimating marginal effects in accelerated failure time models for serial sojourn times among repeated events. Lifetime Data Analysis [online serial] 2004 [cited October 10 2010]; 10(2), [175-190]. Available from: URL: <http://www.springer.com/statistics/journal>

# Time to Recurrent Relapses Analysis in Schizophrenic Patients by Using Recurrent Events Model

Cheraghi L. (M.Sc.)<sup>1</sup>, \*Rahgozar M. (Ph.D.)<sup>2</sup>, Fadaei F. (Ph.D.)<sup>3</sup>, Karimlou M. (Ph.D.)<sup>2</sup>, Biglarian A. (Ph.D.)<sup>4</sup>

Receive date: 29/08/2011  
Accept date: 10/03/2013

- 1- M.Sc. of Biostatistics, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences Tehran, Iran
- 2- Biostatistician, Associate Professor of University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
- 3- Psychiatrist, Associate Professor of Department of Psychiatry, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
- 4- Biostatistician, Assistant Professor of University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

\*Correspondent Author Address:  
Department of Biostatistics,  
University of Social Welfare and  
Rehabilitation Sciences, Kodakyar  
Street, Daneshjoo Boulevard, Evin,  
Tehran, Iran.

\*Tel: +98 (21) 22180146

\*E-mail:  
m\_rahgozar 2003@yahoo.com.au

## Abstract

**Objective:** Schizophrenia is to be emphasized due to its high prevalence, severity of symptoms and frequent recurrences. In this study the hazard of recurrence of Schizophrenia was analyzed by using recurrent events models.

**Materials & Methods:** This study was an observational prospective study. Data was gathered from 159 registered schizophrenia patients at Razi Psychiatric Center. The type II conditional model and the frailty model were used for analyzing times of recurrence. SAS (version 9.1) and R (version 2.11.0) were used for analysis of data. Significance level for the statistical tests was considered to be 0.05.

**Results:** In the type II conditional model, age at onset of disease ( $P=0.021$ ) and marital status ( $P<0.001$ ) only significantly affected the hazard of the first relapse. The effects of age at onset of disease, sex, marital status, how the disease began, history of head trauma and family history of schizophrenia were not significant on the hazard of the second relapse. History of head trauma had significant effect only on the hazard of the third relapse ( $P=0.020$ ). In the frailty model only the effects of sex ( $P=0.014$ ) and history of head trauma ( $P=0.014$ ) were significant on the hazard of recurrent relapses.

**Conclusion:** The effects of some covariates on the hazard of recurrent relapses were significant under type II conditional model, and some covariates had significant effect under the frailty model. Further research is needed to investigate the effect of other prognostic factors on the hazard of recurrent relapses and time of recurrent relapses.

**Keywords:** Schizophrenia, Relapse, Recurrent events, Type II conditional model, Frailty model