

Analisis Penyalahgunaan Zat sebagai Faktor Risiko Kejadian Gangguan Bipolar pada Orang Dewasa

Nadiya Amalia*, Lelly Yuniarti, Sadiyah Achmad

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*nadiyaamalia92@gmail.com, lely.yuniarti@gmail.com, achmad.sadiyah@gmail.com

Abstract. This study aimed to explore and analyze articles regarding substance abuse as a risk factor for bipolar disorder in adults. This research uses the Systematic Review method to identify and analyze articles regarding substance abuse as a risk factor for bipolar disorder in adults. The databases used were Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect and Taylor and Francis, the PRISMA diagram method was used in this research. The PICOS suitability used in this study is Population (adults), Exposure (substance abuse (alcohol, cannabis, nicotine)), Comparison (control group or group that does not abuse substances), Outcome (incidence of bipolar disorder, manic episodes, depressive episodes, or mixed episode), Study (observational (cohort, case-control, or cross-sectional)), and critical review were carried out using the JBI checklist. From 5 databases, 5,493 articles were obtained that met the inclusion criteria and after conducting a feasibility test, 5 articles were suitable. Based on the results of the analysis, 4 articles state that substance abuse is a risk factor for bipolar disorder in adults. Marijuana and alcohol abuse are the substances that are most often risk factors for bipolar disorder in adults, and marijuana abuse carries a higher risk of developing bipolar disorder than abuse of other substances. Substance abuse influences the age at which manic, depressive and psychotic symptoms first appear.

Keywords: *Alcohol, Bipolar, Marijuana, Manic, Substance Abuse.*

Abstrak. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi dan menganalisis artikel mengenai penyalahgunaan zat sebagai faktor risiko gangguan bipolar pada orang dewasa. Penelitian ini menggunakan metode Systematic Review untuk mengidentifikasi dan menganalisis artikel mengenai penyalahgunaan zat sebagai faktor risiko kejadian gangguan bipolar pada orang dewasa. Database yang digunakan Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect dan Taylor and Francis, metode diagram PRISMA digunakan dalam penelitian ini. Kesesuaian PICOS yang digunakan pada penelitian ini adalah Population (orang dewasa), Exposure (penyalahgunaan zat (alcohol, cannabis, nicotine)), Comparison (kelompok kontrol atau kelompok yang tidak menyalahgunakan zat), Outcome (kejadian bipolar disorder, manic episode, depressive episode, atau mixed episode), Study (observational (cohort, case-control, atau cross-sectional)), dan telaah kritis dilakukan menggunakan checklist JBI. Dari 5 database didapatkan 5.493 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan setelah dilakukan uji kelayakan terdapat 5 artikel yang sesuai. Berdasarkan hasil analisis, terdapat 4 artikel yang menyatakan bahwa penyalahgunaan zat merupakan faktor risiko kejadian gangguan bipolar pada orang dewasa. Penyalahgunaan ganja dan alkohol merupakan zat yang paling sering menjadi faktor risiko terjadinya gangguan bipolar pada orang dewasa, dan penyalahgunaan ganja beresiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi gangguan bipolar dibanding dengan penyalahgunaan zat lain. Penyalahgunaan zat memengaruhi usia pertama kali timbulnya gejala manik, depresif dan psikosis yang timbul.

Kata Kunci: *Alkohol, Bipolar, Ganja, Manik, Penyalahgunaan Zat.*

A. Pendahuluan

Gangguan bipolar yang berhubungan dengan *manic episode* atau *depressive episode*, adalah gangguan perubahan suasana hati yang timbul secara tiba-tiba dan fungsi kemampuan seseorang yang mengalami penurunan (1). Gangguan bipolar menempati penyebab utama *disability* ke-12 di seluruh dunia oleh *World Health Organization* (WHO), dan diperkirakan sekitar 22 juta orang (2). Berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM-V), *bipolar disorder* memiliki tujuh subtipe utama tipenya ditentukan oleh waktu, frekuensi, dan pola dari fase *depressive* dan *manic*, yaitu *bipolar disorder I*, *bipolar disorder II*, *cyclothymic disorder*, *substance/medication-induced bipolar and related disorder*, *bipolar and related disorder due to another medical condition*, *other specified bipolar and related disorder*, dan *unspecified bipolar and related disorder* (3). Gangguan bipolar memiliki empat gejala utama, yaitu *manic mood and behaviour*, *dysphoric or negative mood and behaviour*, *cognitive symptoms*, dan *psychotic symptoms* (4).

Penyebab gangguan bipolar masih belum dapat diketahui dengan pasti, namun gangguan bipolar memiliki banyak faktor yang mempengaruhi (5). Faktor-faktor yang mempengaruhi gangguan bipolar adalah usia, psikologis, lingkungan, keturunan, dan penyalahgunaan zat. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan tertentu dalam tingkat normal *dopamine*, *norepinephrine*, dan *serotonin*. *Neurotransmitter* tersebut memiliki pengaruh terhadap perubahan suasana hati. Sekitar 75% remaja dengan penyalahgunaan zat memiliki *comorbid mental illness* (6). Individu yang cenderung mengkonsumsi rokok dan alkohol memiliki suasana hati yang lebih negatif, dan memiliki kemungkinan lebih kecil dalam berhenti dengan ketergantungan tersebut karena sangat besar kemungkinan mereka untuk kambuh. Munculnya episode bipolar dapat dipengaruhi oleh alkohol dan *substanceuse* lainnya. Hal tersebut dapat berefek pada onset, durasi, progresi, dan fenomenologi dari gangguan bipolar (7).

Alkohol menyebabkan gangguan yang bersifat umum dan memiliki potensi dapat mematikan dan memperburuk kondisi medis pengguna. Sehingga, alkohol dapat memperpendek usia hidup penderita (8). Hampir seluruh individu yang ketergantungan alkohol akan melaporkan suasana hati yang mengalami perubahan. Efek penggunaan alkohol yang timbul sulit untuk dibedakan dengan gejala yang timbul akibat gangguan bipolar. Alkohol dapat menimbulkan sindrom yang sulit dibedakan antara *manic* atau *hypomanic*, yang ditandai dengan *euphoria*, peningkatan tenaga, nafsu makan yang menurun, dll (9) yang mana tanda-tanda tersebut merupakan gejala dominan pada gangguan bipolar (10).

Selain alkohol, *marijuana* merupakan zat yang sering disalahgunakan. *Marijuana* memiliki efek antibiotik dan analgesik, dan dikenal sebagai obat penenang atau halusinogen. *Marijuana* atau ganja berfungsi untuk meringankan rasa sakit yang digunakan untuk proses pembedahan (11). Penggunaan ganja secara teratur dapat meningkatkan risiko *anxiety* dan depresi (12). Individu yang kecanduan terhadap ganja dan memiliki faktor genetik dapat memicu munculnya penyakit psikosis dan akan memperburuk perjalanan penyakitnya (13).

Rokok memiliki kandungan zat yaitu nikotin yang berbahaya dan memiliki pengaruh terhadap organ tubuh. Selain itu pada perokok aktif maupun pasif, nikotin dapat berdampak pada kondisi psikologis, sistem saraf, aktivitas dan fungsi otak (14). Ketergantungan nikotin berhubungan dengan sejumlah diagnosis psikiatri, termasuk gangguan afektif, kecemasan, dan *somatiform*.¹⁵ Nikotin dapat menstimulasi pelepasan *acetylcholine*, *serotonin*, *epinephrine*, *dopamine* dan *norepinephrine* (14). *Neurotransmitter* tersebut memiliki peran dalam mempengaruhi suasana hati yang menjadi faktor terjadinya bipolar disorder (5).

Selain itu, melalui faktor gaya hidup, merokok berkaitan dengan pola makan yang buruk dan menurunnya aktivitas fisik yang merupakan faktor-faktor dalam gangguan bipolar (16). Hal itu, menunjukkan bahwa adanya hubungan antara episode *manic* dan *depressive* pada kejadian gangguan bipolar dengan penyalahgunaan zat atau ketergantungan zat.

Ada hubungan yang erat antara penyalahgunaan zat dan gangguan bipolar, meskipun belum ada bukti bahwa gangguan bipolar disebabkan oleh penggunaan narkoba. Namun, penyalahgunaan narkoba seperti ganja dan alkohol seringkali memperburuk gejala gangguan bipolar (17). Penelitian menunjukkan pasien dengan gangguan bipolar dan pengguna

penyalahgunaan zat mengalami peningkatan upaya bunuh diri. Pasien dengan gangguan bipolar yang memiliki ketergantungan alkohol dan terjadi secara bersamaan memiliki dua kali lebih mungkin untuk mencoba bunuh diri dibandingkan dengan pasien gangguan bipolar yang tidak ketergantungan dengan alkohol (18).

Berdasarkan ulasan diatas, maka peneliti tertarik untuk mengeksplorasi dan menganalisis penyalahgunaan zat sebagai faktor risiko kejadian gangguan bipolar pada orang dewasa. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis penyalahgunaan zat sebagai faktor risiko gangguan bipolar pada orang dewasa.

B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *systematic review* untuk mensintesis studi literatur secara komprehensif dan sistematis pada proses identifikasi, analisis, dan telaah kritis artikel ilmiah. Tujuan *systematic review* ini adalah mengeksplorasi dan menganalisis hasil penelitian yang telah dipublikasi mengenai analisis penyalahgunaan zat sebagai faktor risiko kejadian gangguan bipolar pada orang dewasa.

Kriteria kelayakan yang digunakan yaitu *Population* (orang dewasa), *Exposure* (penyalahgunaan zat (*alcohol, cannabis, nicotine*)), *Comparison* (kelompok kontrol atau kelompok yang tidak menyalahgunakan zat), *Outcome* (kejadian *bipolar disorder, manic episode, depressive episode*, atau *mixed episode*), *Study* (*observational (cohort, case-control, atau cross-sectional)*).

Kriteria inklusi penelitian ini mencakup: artikel penelitian yang telah diterbitkan pada jurnal internasional yang berkaitan dengan analisis penyalahgunaan zat sebagai faktor risiko kejadian gangguan bipolar pada orang dewasa, diakses dari database yang digunakan adalah PubMed, Springer Link, Science Direct, dan Taylor and Francis, artikel penelitian dapat diakses penuh (*full text*) yang memenuhi kriteria kelayakan PECOS, artikel berbahasa Inggris, artikel penelitian yang telah diterbitkan dalam rentang waktu 2012-2023, tipe artikel penelitian *observasional (cohort, case control, atau crosssectional)*.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut: ketidaksesuaian antara judul, abstrak, dan kriteria PECOS; artikel yang duplikasi dengan database lainnya; dan artikel *full text* tetapi tidak dapat diakses. Kriteria kelayakan dilakukan dengan melakukan telaah kritis, penilaian kualitas atau kelayakan didasarkan atas data (artikel penelitian) dengan teks lengkap (*full text*) dengan memenuhi kriteria yang ditentukan (kriteria inklusi dan eksklusi).

Prosedur penyusunan *systematic review* ini menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta Analysis*) yang diawali dengan pencarian data sesuai dengan *keywords* yang digunakan dan dilanjutkan dengan skrining sesuai dengan kriteria inklusi, eksklusi, uji kelayakan, dan telaah kritis.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil penelitian meliputi deskripsi artikel penelitian yang telah di-*review* berdasarkan kriteria yang telah ditentukan sebelumnya berdasarkan kriteria inklusi, kriteria eksklusi dan kriteria kelayakan terpilih 5 artikel yang dianalisis pada *systematic review* ini. Dari artikel yang dipilih, dua artikel merupakan studi penelitian *cohort*, dua artikel merupakan studi penelitian *cross-sectional*, dan satu artikel merupakan studi penelitian *case-control*. Artikel-artikel ini merupakan hasil penelitian yang dilakukan di Norwegia, Australia, Spanyol, Denmark dan Iran. Semua penelitian yang di-*review* menggunakan sampel pasien dewasa yang didiagnosis gangguan bipolar (19)(20)(21)(22)(23)(24).

Hasil penelitian oleh Kvitland dkk, dilakukan pada 101 pasien dengan gangguan bipolar I berdasarkan DSM-IV yang menjalani treatment pertama. Digunakan wawancara klinis struktural untuk DSM-IV untuk menemukan diagnosa, episode penyakit, termasuk usia saat pertama kali sakit episode manik, depresi, dan psikotik selain upaya bunuh diri. Dilaporkan pada 55% merupakan pengguna ganja seumur hidup. Penelitian ini menunjukkan kelompok yang baru menggunakan cannabis usianya jauh lebih muda dan pendidikannya lebih rendah (20).

Hasil penelitian oleh Almeida dkk, dilakukan pada 38,173 pria yang berusia 65 hingga 85 tahun. Digunakan Western Australian Data Linkage System (WALDS) untuk memperoleh seluruh

informasi klinis yang tersedia tentang peserta. Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa pada orang lanjut usia yang mengidap gangguan bipolar dengan gangguan penyalahgunaan zat lebih umum terjadi dibandingkan tanpa gangguan bipolar, namun kasus baru lebih sering terjadi pada pria dengan gangguan bipolar kurang dari 60 tahun (23).

Hasil penelitian oleh Zamora dkk, dilakukan pada 394 subjek yang telah di rawat selama dua puluh tahun di rumah sakit dengan diagnosis gangguan bipolar di unit psikiatri rumah sakit. Diagnosis pada tahun-tahun pertama ditentukan dengan menggunakan CIDI sebagai instrument diagnostik, tetapi kemudian mulai menggunakan Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Data menunjukkan 165 pasien memiliki riwayat konsumsi narkoba. Hal ini sering terjadi pada pasien dibawah 65 tahun dan gangguan bipolar I lebih banyak dibandingkan dengan tipe II. Pasien yang mengkonsumsi zat memiliki usia timbulnya penyakit lebih awal dan memiliki kesulitan diagnostik yang lebih besar (19).

Hasil penelitian oleh Kejser dkk, dilakukan pada 6.788 pasien yang didiagnosis substance-induced psychosis selama 20 tahun dan tidak memiliki riwayat pengobatan sebelumnya untuk gangguan spektrum skizofrenia atau gangguan bipolar. Kode ICD-10 digunakan untuk menentukan populasi penelitian yaitu substance-induced psychosis yang disebabkan oleh alkohol, opioid, ganja, obat penenang, kokain, amfetamin, halusinogen, dan campuran lain. Hasil penelitian menunjukkan bahwa substance-induced psychosis sangat terkait dengan perkembangan penyakit mental yang parah, dan diperlukan periode tindak lanjut yang lama untuk mengidentifikasi sebagian besar kasus (21).

Hasil penelitian oleh Badrfam dkk, dilakukan pada 150 pasien yang didiagnosis gangguan bipolar, dimana diantaranya 106 pasien menderita ADHD, 89 pasien memiliki gangguan penggunaan narkoba, dan 58 pasien memiliki kedua penyakit penyerta dengan gangguan bipolar. Dievaluasi menggunakan kuesioner Structured Clinical Interview DSM-V untuk memastikan diagnosis gangguan bipolar dan komorbiditas ADHD pada orang dewasa serta gangguan penggunaan narkoba. Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara gangguan penyalahgunaan zat dan usia saat terjadinya episode pertama (24).

Berdasarkan lima artikel yang telah di-*review*, terdapat empat artikel yang menyatakan bahwa penyalahgunaan zat merupakan faktor risiko kejadian gangguan bipolar pada orang dewasa. Penelitian yang dilakukan oleh Zamora, dkk, menunjukkan 51,7% memiliki riwayat gangguan penyalahgunaan zat seumur hidup dari pasien gangguan bipolar yang dirawat. Tingkat komorbid gangguan penyalahgunaan zat lebih tinggi terjadi pada gangguan bipolar tipe I (45-60%) dibandingkan pada tipe II (30-50%) (19).

Penelitian yang dilakukan oleh Kvitland, dkk., menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan baru ganja dengan usia saat onset episode pertama manik, psikosis dan depresi (20). Selain itu, pada penelitian Kejser, dkk, menyebutkan bahwa 32,2% pasien psikosis karena penyalahgunaan zat akan berkembang menjadi gangguan bipolar atau skizofrenia, dengan konversi yang lebih tinggi terjadi karena psikosis yang disebabkan oleh penyalahgunaan ganja. Risiko konversi atau perkembangan penyakit ini dikaitkan dengan usia muda yaitu 16-25 tahun (21).

Adanya perkembangan pesat pada masa remaja hingga dewasa yang mempengaruhi perubahan sosial, biologis dan psikologis yang kompleks. Perubahan ini mencakup efisiensi dan spesialisasi otak yang dicapai melalui penyempurnaan sinaptik dan mielinisasi. Penyempurnaan sinaptik melibatkan pengurangan gray matter dengan menghilangkan koneksi saraf yang terjadi di korteks prefrontal dan temporal serta di struktur subkortikal seperti striatum, talamus dan nukleus accumbens. Seiringan dengan perubahan ini, adanya peningkatan mielinisasi yang menyebabkan komunikasi lebih lancar dan efisien antara frontal-subkortikal otak, sehingga kemungkinan kontrol kognitif yang lebih baik di masa remaja. Usia muda merupakan periode rentan terhadap dampak alkohol dan obat-obatan yang berpotensi menimbulkan bahaya yang bisa berpengaruh hingga dewasa. Meskipun otak yang sedang berkembang tahan terhadap neurotoksik, namun penggunaan alkohol dan obat-obatan selama proses perkembangan neurologis dapat mengganggu proses pematangan dan perkembangan otak. Usia muda merupakan periode rentan terhadap dampak alkohol dan obat-obatan yang

berpotensi menimbulkan bahaya yang bisa berpengaruh hingga dewasa (22).

Penelitian Almeida, dkk, menunjukkan prevalensi gangguan penyalahgunaan alkohol pada pria berusia tua dengan gangguan bipolar dengan 13,2%, dan 4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pria tanpa gangguan bipolar. Sedangkan, prevalensi gangguan bipolar dengan penyalahgunaan zat lain selain alkohol adalah 25,3% (23). Sedangkan penelitian Badrfam, dkk, menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penyalahgunaan zat dengan gangguan bipolar. Pasien gangguan bipolar yang diteliti pada kelompok umur dibawah 18 tahun, 50 dari 86 pasien (58,1%), pada kelompok umur 18-25 tahun, 26 dari 45 pasien (57,8%), pada kelompok umur diatas 25 tahun, 13 dari 19 pasien (68,4%), dan dengan total keseluruhan 89 dari 150 pasien (59,3%) pasien gangguan bipolar mengalami gangguan penyalahgunaan zat. Berdasarkan hasil uji *Fisher's exact*, tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara penggunaan narkoba dan usia pertama kali terjadinya episode (24).

Larangan menyalahgunakan zat ini juga tercantum dalam Al-Qur'an surat Al-Maidah ayat 90-91 yang artinya "Wahai orang-orang yang beriman! Sesungguhnya minuman keras, berjudi, (berkorban untuk) berhala, dan mengundi nasib dengan anak panah, adalah perbuatan keji dan termasuk perbuatan setan. Maka jauhilah (perbuatan-perbuatan) itu agar kamu beruntung. Dengan minuman keras dan judi itu, setan hanyalah bermaksud menimbulkan permusuhan dan kebencian di antara kamu, dan menghalang-halangi kamu dari mengingat Allah dan melaksanakan salat maka tidakkah kamu mau berhenti?".

D. Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyalahgunaan zat merupakan faktor risiko terjadinya gangguan bipolar pada orang dewasa. Namun, terdapat 1 artikel yang menyatakan tidak adanya hubungan yang signifikan penyalahgunaan zat sebagai faktor risiko terjadinya gangguan bipolar. Berdasarkan keseluruhan artikel yang telah dikaji, terdapat kesimpulan khusus yaitu, penyalahgunaan ganja dan alkohol merupakan zat yang paling sering menjadi faktor risiko terjadinya gangguan bipolar pada orang dewasa. Orang dengan penyalahgunaan ganja beresiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi gangguan bipolar dibanding dengan penyalahgunaan zat lain. Penyalahgunaan zat memengaruhi usia pertama kali timbulnya gejala manik, depresif dan psikosis yang timbul.

Acknowledge

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Perpustakaan Fakultas Kedokteran yang telah menyediakan saran yang telah mengakses artikel dari *database* yang digunakan dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Perrotta G. Bipolar disorder: definition, differential diagnosis, clinical contexts and therapeutic approaches. *J Neuroscience and Neurological Surgery*. 2019;5(1).
- [2] WHO. *The global burden of disease: 2004 update*: World Health Organization; 2008.
- [3] Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*. 2013;381(9878):1663-1671.
- [4] Cassano GB, Rucci P, Frank E, et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(7):1264-1269.
- [5] Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry*: Williams & Wilkins Co; 1994.
- [6] Garofoli M. Adolescent substance abuse. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2020;47(2):383-394.
- [7] Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2000;2(3p2):269-280.
- [8] Schuckit MA. *Drug and alcohol abuse: A clinical guide to diagnosis and treatment*:

- Springer; 2006.
- [9] Sonne SC, Brady KT. Bipolar disorder and alcoholism. *Alcohol Research & Health*. 2002;26(2):103.
- [10] Cassano GB, Rucci P, Frank E, et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(7):1264-1269.
- [11] Abel E. Marijuana the first twelve thousand years Plenum Press. *New York, New York, USA*. 1980.
- [12] Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *Bmj*. 2002;325(7374):1195-1198.
- [13] Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry*. 2005;57(10):1117-1127.
- [14] Liem A. Pengaruh nikotin terhadap aktivitas dan fungsi otak serta hubungannya dengan gangguan psikologis pada pecandu rokok. *Buletin psikologi*. 2010;18(2).
- [15] John U, Meyer C, Rumpf H-J, Hapke U. Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity—a population-based study including smoking cessation after three years. *Drug and alcohol dependence*. 2004;76(3):287-295.
- [16] Thomson D, Berk M, Dodd S, et al. Tobacco use in bipolar disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2015;13(1):1.
- [17] Lucatch AM, Coles AS, Hill KP, George TP. Cannabis and mood disorders. *Current addiction reports*. 2018;5(3):336-345.
- [18] Levin FR, Hennessy G. Bipolar disorder and substance abuse. *Biological psychiatry*. 2004;56(10):738-748.
- [19] Zamora-Rodríguez FJ, Sanchez-Waisen-Hernandez MR, Guisado-Macías JA, Vaz-Leal FJ. Substance use and course of bipolar disorder in an inpatient sample. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2018;46(5):183-91.
- [20] Kvitland LR, Melle I, Aminoff SR, Lagerberg TV, Andreassen OA, Ringen PA. Cannabis use in first-treatment bipolar I disorder: relations to clinical characteristics. *Early intervention in psychiatry*. 2016;10(1):36-44.
- [21] Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *American journal of psychiatry*. 2018;175(4):343-50.
- [22] Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The influence of substance use on adolescent brain development. *Clinical EEG and neuroscience*. 2009;40(1):31-8.
- [23] Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Substance use among older adults with bipolar disorder varies according to age at first treatment contact. *Journal of Affective Disorders*. 2018;239:269-73.
- [24] Badrfam R, Zandifar A, Barkhori Mehni M, Farid M, Rahiminejad F. Comorbidity of adult ADHD and substance use disorder in a sample of inpatients bipolar disorder in Iran. *BMC psychiatry*. 2022;22(1):480
- [25] Aditya Pradipta Lantik, Sadeli, & Purnomo. (2023). Infeksi *Helicobacter pylori* pada Penderita Gastritis menjadi Faktor Risiko Anemia Defisiensi Besi. *Jurnal Riset Kedokteran*, 75–82. <https://doi.org/10.29313/jrk.v3i2.2880>
- [26] Pratama, S. N., I*, P., Garna, H., & Akbar, M. R. (2023). Hubungan Indeks Massa Tubuh, Kualitas Tidur, dan Tekanan Darah dengan Tingkat Stres Karyawan Pabrik PT Primastra Sandang Lestari Bandung Tahun 2022 (Vol. 1, Issue 1). <https://journal.sbpublisher.com/index.php/pharmacomedic>