

# Kannabis Kullanan Olgularda Optik Koherens Tomografi Bulguları



Ali DAYI<sup>1</sup>, Özlem DAYI<sup>2</sup>, Emel KURT<sup>3</sup>, Neşe YORGUNER<sup>4</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

### Optical Coherence Tomography Findings in Cannabis Users

**Amaç:** Kannabis kullanımının retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve maküler ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (MGH-İPT) üzerine olan yapısal etkilerinin optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the effects of cannabis use on the retinal nerve fiber layer (RNFL) and the macular ganglion cell – inner plexiform layer GCL-IPL using optical coherence tomography (OCT).

**Yöntem:** Bu prospektif, karşılaştırmalı çalışmaya Muş Devlet Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve kannabis kullanımı mevcut olan 26 kişi ile bu kişilerle yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 27 sağlıklı gönüllü dâhil edilmiştir. Her iki gruba optik koherens tomografi (OKT) çekimi uygulanmıştır. OKT cihazı tarafından otomatik olarak ölçülen RSLT ve MGH-İPT kalınlıkları kaydedilerek her iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

**Method:** This prospective, comparative study included 26 cannabis users who were evaluated at the Psychiatry Outpatient Unit of Muş State Hospital and 27 age and gender matched healthy controls. OCT was performed on both groups. The RNFL and GCL - IPL thicknesses, measured automatically by OCT, were recorded and compared between the groups.

**Bulgular:** Her iki grup arasında sosyodemografik veriler açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ortalama retina sinir lifi kalınlığı ile süperior, nazal ve inferior kadrantlarda iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken temporal kadranda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,022). Maküler ganglion hücre-iç pleksiform tabaka kalınlıklarının analizinde ise her iki grup arasında ortalama, inferotemporal, inferior, inferonasal ve süperonazal kadrantlarda anlamlı bir fark saptanmazken süperior ve süperotemporal kadrantlarda istatistiksel olarak anlamlı incelmeye saptanmıştır (p=0,006; p=0,027).

**Results:** The sociodemographic parameters of the two groups did not differ. The mean retinal nerve fiber thickness and thickness at the superior, nasal, inferior quadrants were not significantly different; but there was a significant difference at the temporal quadrant (p=0,022). In the analysis of macular ganglion cell – inner plexiform layer, the mean values as well as the inferotemporal, inferior, inferonasal and superonasal quadrants did not show significant differences. But there was a statistically significant decrease in the superior and superotemporal quadrants (p=0,006, p=0,027).

**Sonuç:** Bu bulgular kannabis kullanımının retina tabakaları üzerinde incelemeye yol açtığını desteklemektedir. Beynin kolayca izlenebilir parçası olması bakımından retina sinir lifi ve ganglion hücre tabakasının OKT ile değerlendirilmesi kannabis kullananlarda toksik ve dejeneratif etkinin takibi açısından önemli olabilir.

**Conclusion:** These findings suggest that cannabis use leads to the thinning on retinal layers. As it is an easily observable part of the brain, evaluating retinal nerve fiber and ganglion cell layer with OCT may be important for monitoring toxic and degenerative effects in cannabis users.

**Anahtar Sözcükler:** Optik koherens, kannabis, retina sinir lifi

**Keywords:** Optical coherence, cannabis, retinal nerve fiber

## GİRİŞ

Kannabis 180 milyondan fazla kullanıcısı ile dünya çapında en yaygın kullanılan yasa dışı maddedir (Lorenzetti ve ark. 2019a). Son yıllarda yasallaştırılma sürecindeki gelişmeler ve toplumsal kabulündeki artış ile birlikte kullanımı yükseliş trendi göstermektedir (Lowe ve ark. 2019). Bu bakımdan kannabis kullanımının etkileri güncel araştırma

alanları arasında geniş yer bulmaktadır. Yapılan birçok çalışmada kannabis kullanımının depresyon, anksiyete, psikoz gibi psikopatolojiler ile birlikte görüldüğünü ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açtığı bildirilmiştir (Adamson ve Sellman 2003, Chye ve ark. 2017, Lorenzetti ve ark. 2019a). Bununla birlikte kannabis kullanımının beyinde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Kannabis santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini temel

**Geliş Tarihi:** 02.10.2019, **Kabul Tarihi:** 05.02.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 05.05.2020

<sup>1</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Beykent Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., <sup>2</sup>Uzm., Beylikdüzü Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bl., <sup>3</sup>Uzm., Hisar Intercontinental Hospital, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, <sup>4</sup>Uzm., Marmara Üniv. Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul.

AD: <https://orcid.org/0000-0001-7224-1231>, ÖD: <https://orcid.org/0000-0001-7008-077X>, EK: <https://orcid.org/0000-0003-1078-2459>, NY: <https://orcid.org/0000-0001-8411-0466>

Dr. Ali Dayı, e-posta: [alidayi@beykent.edu.tr](mailto:alidayi@beykent.edu.tr)

psikoaktif bileşeni olan  $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol (THC) aracılığı ile özellikle CB1 reseptörleri üzerinden gösterir (Downer ve ark. 2001). Kronik cannabis kullanımının CB1 reseptörlerinde down regülasyona neden olduğu, bunun bilişsel değişimler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Fridberg ve ark. 2010, Sewell ve ark. 2010). Lorenzotti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cannabis kullanımının CB1 reseptörlerinin yüksek konsantrasyonda bulunduğu hipokampus, prefrontal korteks, amigdala ve serebellum gibi beyin bölgelerinde gri madde hacminde azalma meydana getirdiğini göstermişlerdir (Lorenzetti ve ark. 2019a).

Günümüz pratiğinde noninvazif ve hızlı bir görüntüleme sağlayan optik koherens tomografi ile retinanın optik biyopsi şeklinde görüntülerinin elde edilmesi mümkün hâle gelmiştir. Bu sayede retinayı oluşturan tabakalar ayrıntılı olarak değerlendirilebilmekte, kalınlıkları ölçülebilmektedir. Retina birbirleriyle sinaps yapan çok sayıda nöron tabakasından oluşmakta ve aynı embriyonik kökene sahip olması nedeniyle santral sinir sisteminin devamı olarak kabul edilmektedir (Khalil ve ark. 2017, Méndez-Gómez ve ark. 2018). Bu bakımdan son zamanlarda ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşan RSLT ile ganglion hücrelerinin ve dendritlerinin oluşturduğu MGH-İPT'nin OKT ile görüntülenmesi nörodejenerasyonun değerlendirilmesinde önemli bir parametre haline gelmiştir (Kalenderoğlu ve ark. 2016, Mehraban ve ark. 2016). Yapılan birçok çalışma Alzheimer, Parkinson, şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıklarda retina sinir lifi kalınlığında azalma olduğunu bildirmiştir (Garcia-Martin ve ark. 2014, Lee ve ark. 2013, Mutlu ve ark. 2018). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda daha önce merkezi sinir sistemi üzerinde morfolojik ve fonksiyonel etkileri gösterilmiş olan cannabis kullanımının RSLT ve MGH-İPT üzerinde olan yapısal etkilerinin optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### Olgu ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Muş Devlet Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne Ocak 2016-Nisan 2016 arasında denetimli serbestlik kapsamında ardı sıra başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, yalnızca cannabis kullanımı olan 26 kişi ile bu kişilerle yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 27 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Kontrol grubu katılımcıları, olgu grubu oluşturulduktan sonra, göz hastalıkları polikliniğine işe giriş, ehliyet alma gibi nedenlerle sağlık raporu almak için başvuran kişilerden gönüllü olanlar ardı sıra olarak çalışmaya alınmıştır. Bir ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından tüm katılımcılara DSM-5 tanı ölçütlerine göre klinik değerlendirme yapılmış ve geçmiş tıbbi kayıtları incelenmiştir. Her iki grup çalışma prosedürü hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir.

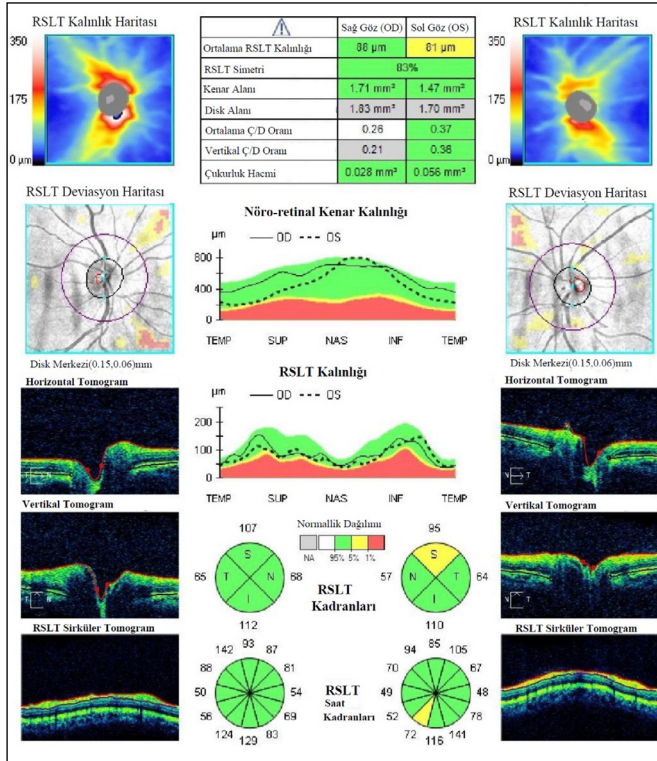
Olguların yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinin yanı sıra cannabis kullanım süresi kaydedilmiştir. Her iki grupta cannabis kullanımı dışında alkol-madde kullanım bozukluğu olanlar ile eşlik eden psikiyatrik, nörolojik, sistemik hastalık, geçirilmiş kafa travması öyküsü bulunanlar, glökom, retinal hastalıklar ve refraktif bozukluk gibi oftalmolojik patolojileri mevcut olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm katılımcılar oftalmolojik hastalıkların dışlanması açısından ayrıntılı oftalmolojik incelemeden (otorefraktometre, tomometre, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biomikroskopi ve fundoskopi) geçirilmiştir. Oftalmolojik açıdan normal olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Olguların sol gözü istatistiksel analiz için kullanılmıştır.

### Optik Koherens Tomografi

Tüm katılımcıların ganglion hücre kompleksi (GHK) ve RSLT ölçümleri spektral domain OKT (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) ile gerçekleştirilmiştir. Çekim öncesi her bir göz %1 tropikamid damla kullanılarak dilate edilmiştir. Sinyal gücü 6 ve üzeri olan görüntüler analiz için kullanılmıştır. Tüm çekimler eğitilmiş ve deneyimli bir oftalmolog tarafından yapılmıştır. RSLT ölçümleri 3,4 mm'lik tarama halkası optik disk üzerine merkezlenerek elde edilmiştir (optik disk küp 200 x 200 protokol). Cihaz yazılımı tarafından hesaplanan ortalama ile süperior, inferior, temporal ve nazal olmak üzere 4 kadrantındaki RSLT kalınlıkları analiz edilmiştir (Şekil 1). GHK ölçümleri için Cirrus HD OKT ganglion hücre analiz protokolü (Maküler Küp 512 x 128 protokolü) kullanılmıştır. Cihaz tarafından ganglion hücresi ve iç pleksiform tabaka (MGH-İPT) birlikte GHK adı altında otomatik olarak diğer retina katmanlarından ayrılmıştır ve GHK ortalama kalınlığı ile birlikte süperior, süperotemporal, inferotemporal, inferior, inferonazal ve inferotemporal kadrantlardaki GHK kalınlıkları rapor edilmiştir (Şekil 2).

### İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uyum göstermesi Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Grup ortalamalarının karşılaştırmasında normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi, uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Olgu grubunda yer alan kişilerin cannabis kullanım süresi ile nicel veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla normal dağılan değişkenler için Pearson, normal dağılmayan değişkenler için ise Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 24.0 programı kullanılarak yapılmıştır.



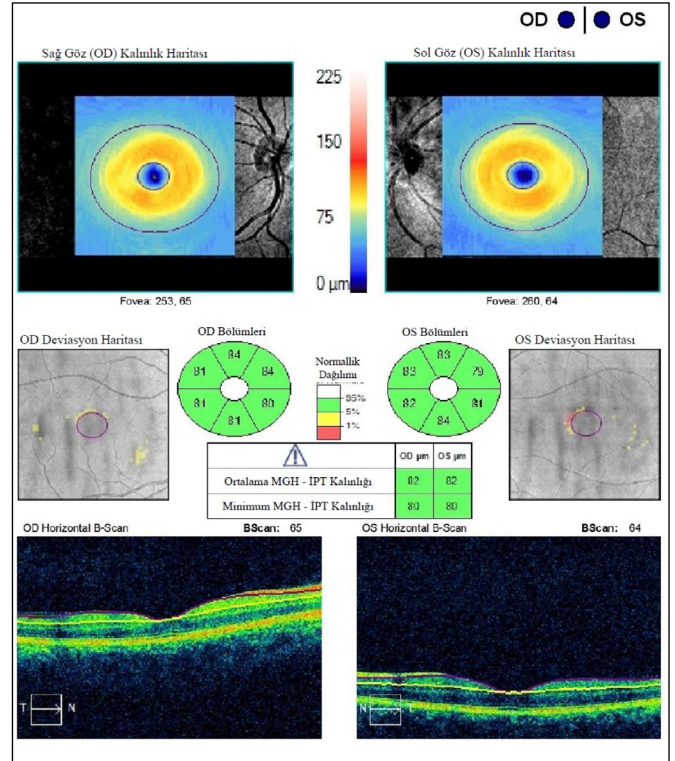
**Şekil 1.** Kannabis Kullanan Bir Hastada OKT ile Elde Edilen RSLT Analizi. Ortalama RSLT kalınlığı sağ (OD) ve sol (OS) göz için üstte ve ortada gösterilmektedir. Orta ve en altta ise her iki göze ait RSLT kadrant ve sektörleri izlenmekte olup sayılar o bölgeye ait RSLT kalınlığını vermektedir.

## Etik Onay

Çalışma öncesi Bakırköy Dr. Sadı Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 04.01.2016 tarih ve 24 sayılı karar ile onay alınmış ve çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya kannabis kullanan 26 kişi ile yaş ve cinsiyet uyumlu 27 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 53 katılımcının 53 gözü dâhil edilmiştir. Olgu ve kontrol grubunun tümü erkeklerden oluşmaktadır. Olguların ortalama yaşı  $23,6 \pm 3,9$  iken kontrol grubunun  $24,2 \pm 4,3$  olup her iki grubun yaş



**Şekil 2.** Kannabis Kullanan Bir Hastada OKT ile Elde Edilen MGH-İPT Analizi.

Ortada sağ (OD) ve sol (OS) göze ait MGH-İPT sektörleri ve bu bölgelere ait kalınlıklar şematik olarak gösterilmiştir. Altında ise her iki göze ait ortalama kalınlıklar verilmektedir.

ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,665$ ). Ortalama kannabis kullanım süresinin  $5,01 \pm 2,65$  yıl olduğu tespit edilmiştir.

Tüm katılımcıların RSLT kalınlığı; ortalama, superior, temporal, inferior ve nazal kadrantlarda değerlendirildiğinde kannabis kullananlarda temporal kadranda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı incleme tespit edilmiştir ( $p=0,022$ ) (Tablo 1).

Tüm katılımcıların maküler ganglion hücre-iç pleksiform tabaka kalınlığı; ortalama, superior, süperotemporal, inferotemporal, inferior, inferonazal ve inferotemporal kadrantlarda değerlendirildiğinde kannabis kullananlarda superior ve

**Tablo 1.** Gruplara Göre Retina Sinir Lifi Kalınlığının Değerlendirilmesi

Kadrantlar	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±SS	Med.(Min.-Maks.)	Ort.±SS	Med.(Min.-Maks.)	
RSLT Ortalama	97,5±9,2	98(82-115)	99,2±8,9	99(81-114)	0,501
Süperior	124,2±13,1	126(94-142)	126,2±13,0	127(95-148)	0,574
Temporal	62,7±9,3	61(48-79)	68,0±7,1	69(53-80)	0,022*
İnferior	131,5±17,2	131(105-169)	128,9±14,3	128(105-162)	0,562
Nazal	72,0±11,9	70(58-116)	73,6±12,5	73(54-100)	0,618

\*: İstatistiksel anlamlı,  $p < 0,05$

**Tablo 2.** Gruplara Göre Maküler Ganglion Hücre-İç Pleksiform Tabaka Değerlendirilmesi

Kadranlar	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±SS	Med.(Min.-Maks.)	Ort.±SS	Med.(Min.-Maks.)	
MGH-IPT Ortalama	86,6±5,4	87(77-97)	89,3±4,3	88(82-99)	0,054
Süperior	86,6±5,5	86(77-98)	90,8±5,1	91(81-103)	0,006*
Süperotemporal	84,6±5,7	83(75-94)	68,0±7,1	69(53-80)	0,027*
İnferotemporal	87,1±6,0	87(77-98)	89,2±4,5	88(81-97)	0,150
İnferior	86,3±6,1	87(76-98)	88,0±4,7	87(80-97)	0,259
İnferonasal	87,0± 5,8	86(75-97)	89,1±5,0	89(81-100)	0,182
Süperonasal	87,6±5,4	88(77-100)	90,3±4,9	90(83-102)	0,067

\*: İstatistiksel anlamlı, p< 0,05

süperotemporal kadranda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı incelmeye saptanmıştır (p=0,006; p=0,027) (Tablo 2).

Olgu grubunda yer alan katılımcıların kannabis kullanım süresi ile RSLT ve MGH-İPT kalınlıkları arasında ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

## TARTIŞMA

Kannabis kullanımının beyin morfolojisi üzerindeki etkilerini ortaya koymak üzere çok sayıda görüntüleme çalışması yürütülmüştür. Bu çalışmaların sonucunda düzenli kannabis kullanımının çok sayıda beyin bölgesinde nöroanatomik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Chye ve ark. 2019, Scott ve ark. 2019). Özellikle diğer madde kullanım bozukluklarında da etkilenen ödül, öğrenme, motivasyon devrelerinin anahtar bileşenleri olan hipokampus ve orbitofrontal kortekste gri madde hacminde azalma, kannabis kullanımının en tutarlı bulgusudur (Lorenzetti ve ark. 2019a).

Santral sinir sisteminin bir parçası olarak retina ve optik sinirde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin çok sayıda nörodejeneratif hastalıkta gösterilmiş olması kannabis kullanımı gibi santral sinir sisteminde etkileri bilinen bir madde kullanım bozukluğunun retina ve optik sinir üzerindeki etkilerini merak etmemize neden olmuştur. Bu çalışmada, kannabis kullanan olgular ile kontrol grubu arasındaki OKT parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bizim bilgilerimize göre bu alanda ilk olan çalışmamızda kannabis kullanan olgularda RSLT temporal kadranda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı incelmeye tespit edilmiştir. Ganglion hücre gövdeleri ve dendritlerinin oluşturduğu MGH-İPT kalınlıklarını değerlendirdiğimizde ise kannabis kullananlar ile kontrol grubu arasında süperior ve süperotemporal kadranda anlamlı incelmeye saptanmıştır. Bu bulgular, ganglion hücre kompleksi ve onun uzantısı olan retina sinir lifi tabakasının temporal bölgesinde kannabis kullanımına bağlı etkilenmenin belirgin olduğunu düşündürmektedir. OKT'nin psikiyatrik hastalıklarda kullanımı ile ilgili az

sayıda çalışma mevcut olup, bu çalışmalar özellikle şizofreni ve bipolar bozukluk üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yapılan çalışmalar şizofreni ve bipolar bozuklukta gri madde azalmasına paralel olarak RSLT ve GHK tabakalarında incelmeye mevcut olduğunu göstermektedir (Celik ve ark. 2016, Garcia-Martin ve ark. 2018). Yapısal olarak ganglion hücrelerinden köken alan RSL ve ganglion hücre tabakası optik siniri oluşturduktan sonra talamusun lateral genikulat nükleusuna projekte olur ve görsel korteks için duyuşal girdi sağlar. Bu yolağın herhangi bir yerinde meydana gelen aksonal hasar retrograt transsinaptik aksonal hasara (RTAH), sonuç olarak RSLT ve ganglion hücre tabakası gibi iç retina katmanlarında atrofiye neden olmaktadır (Petzold ve ark. 2016). Lizano ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde şizofreni ve bipolar bozukluk olgularında kontrol grubuna göre RSLT ve MGH-İPT'de anlamlı incelmeye olduğunu göstermiş ayrıca bunun talamus ve/veya onun projeksiyonu olan serebral korteks, striatum ve serebellumda oluşan fizyopatolojik hasar sonucu retrograt transsinaptik yolla oluşabileceğini vurgulanmıştır (Lizano ve ark. 2019). Serebral kortekste endojen veya ekzojen kannabinoidler CB1R reseptörleri aracılığıyla GABA salınımını düzenler. Hem hayvanlarda hem de insanlarda kronik kanabinoid uygulaması CB1R'lerinde down regülasyonuna neden olarak uyarıcı ve baskılayıcı sistemde bir dengesizliğe neden olabilir (Cheng ve ark. 2014). Bu durum birçok prelinik ve klinik çalışmada gösterilmiş olan kannabis kullanımına bağlı toksisiteyi ve beyindeki yapısal değişiklikleri açıklayabilir (Cheng ve ark. 2014, Hoffman ve ark. 2007). Ayrıca spesifik beyin bölgelerinde meydana gelen bu değişikliklerin kannabis kullanım sıklığı ile korele olduğu bilinmektedir (Lorenzetti ve ark. 2019b).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar, kannabis kullanımı ile retinal nöral ağda meydana gelen dejenerasyon arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda RSLT, MGH-İPT'de incelmeler mevcuttur. OKT kannabis kullanan hastalarda santral sinir sistemindeki hacimsel azalmanın ve hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca OKT nörodejenerasyonun gösterilmesinde ve takibinde faydalı bir araç olabilir.

## Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olgu sayısının sınırlı ve dizaynının kesitsel olmasıdır. Ayrıca olguların, günlük kanabis kullanım alışkanlıklarını farklı şekillerde ifade etmeleri nedeniyle standart bir doz bilgisi edinilememiştir. Ocak 2016-Nisan 2016 arasında denetimli serbestlik kapsamında psikiyatri polikliniğine başvuran kişilerin hepsinin erkek olması nedeniyle cinsiyetler arası bir karşılaştırma yapılamamıştır. Katılımcıların tütün kullanım alışkanlıkları sorgulanmamıştır. Geniş hasta grupları ile yapılacak uzunlamasına çalışmalar kanabis kullanımına bağlı retinadaki yapısal değişikliklerin incelemesinde daha güçlü sonuçlar verecektir.

## KAYNAKLAR

- Adamson SJ, Sellman JD (2003) A prototype screening instrument for cannabis use disorder: the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in an alcohol-dependent clinical sample. *Drug Alcohol Rev* 22: 309-15
- Celik M, Kalenderoglu A, Karadag AS ve ark. (2016) Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur Psychiatry* 32: 9-15
- Cheng H, Skosnik P, Puce B ve ark. (2014) Resting state functional magnetic resonance imaging reveals distinct brain activity in heavy cannabis users—a multi-voxel pattern analysis. *J Psychopharmacol* 28: 1030-40
- Chye Y, Solowij N, Ganella EP ve ark. (2017) Role of orbitofrontal sulcogyral pattern on lifetime cannabis use and depressive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 79: 392-400
- Chye Y, Suo C, Lorenzetti V ve ark. (2019) Cortical surface morphology in long-term cannabis users: A multi-site MRI study. *Eur Neuropsychopharmacol* 29: 257-65
- Downer E, Boland B, Fogarty M ve ark. (2001).  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB1 receptor. *Neuroreport* 12: 3973-78
- Fridberg DJ, Queller S, Ahn W-Y ve ark. (2010) Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users. *J Math Psychol* 54: 28-38
- Garcia-Martin E, Gavin A, Garcia-Campayo J ve ark. (2018) Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder. *Retina*. 26 Augustos 2019'da <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000002252> adresinden indirildi
- Garcia-Martin E, Satue M, Otin S ve ark. (2014) Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease. *Retina* 34: 971-80
- Hoffman AF, Oz M, Yang R ve ark. (2007) Opposing actions of chronic  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol and cannabinoid antagonists on hippocampal long-term potentiation. *Learn Mem* 14: 63-74.
- Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M ve ark. (2016) Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry* 67: 66-72.
- Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM ve ark. (2017) Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 218: 115-22.
- Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K ve ark. (2013) Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 7785-92.
- Lizano P, Bannai D, Lutz O ve ark. (2019) A Meta-analysis of retinal cytoarchitectural abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull*. 21 Augustos 2019'da <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz029> adresinden indirildi.
- Lorenzetti V, Chye Y, Silva P ve ark. (2019a) Does regular cannabis use affect neuroanatomy? An updated systematic review and meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 269: 59-71.
- Lorenzetti V, Chye Y, Suo C ve ark. (2019b) Neuroanatomical alterations in people with high and low cannabis dependence. *Aust N Z J Psychiatry*. 28 Augustos 2019'da <https://doi.org/10.1177/0004867419859077> adresinden indirildi.
- Lowe DJ, Sasiadek JD, Coles AS ve ark. (2019) Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 269: 107-20.
- Mehraban A, Samimi SM, Entezari M ve ark. (2016) Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254: 365-71.
- Méndez-Gómez JL, Pelletier A, Rougier M-B ve ark. (2018) Association of retinal nerve fiber layer thickness with brain alterations in the visual and limbic networks in elderly adults without dementia. *JAMA Netw Open* 1: e184406-e06.
- Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA ve ark. (2018) Association of retinal neurodegeneration on optical coherence tomography with dementia: a population-based study. *JAMA Neurol* 75: 1256-63.
- Petzold A, Wong S, Plant GT (2016) Autoimmunity in visual loss. *In Handb Clin Neurol* 133: 353-76 .
- Scott JC, Rosen AF, Moore TM ve ark. (2019) Cannabis use in youth is associated with limited alterations in brain structure. *Neuropsychopharmacology* 44: 1362.
- Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I ve ark. (2010) Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Braz J Psychiatry* 32: 515-30.