

# Esrarın Psikoz Gelişimindeki Rolü



Özge TÜRKOĞLU<sup>1</sup>, Aygün ERTUĞRUL<sup>2</sup>

## ÖZET

Esrarın psikotik bozukluklara yol açtığı bilinmektedir ve yaygınlaşan esrar kullanımı önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Esrarın psikoz gelişimine neden olduğuna dair artan kanıtlar, bu alanda yapılan çalışmaların artmasını sağlamıştır. Bu gözden geçirmede esrarın psikoz gelişiminde oynadığı role, alta yatan nörobiyolojik mekanizmalara dair güncel bilgilerin tartışılması amaçlanmıştır. Bu amaçla “PubMed” arama motoruna “esrar kullanımı, psikoz, şizofreni, endokannabinoid sistem, patofizyoloji, nörobiyoloji” anahtar kelimeleri girilerek son 10 yılda yayınlanan araştırma yazıları ve gözden geçirmeler değerlendirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda, erken yaşta başlayan esrar kullanımının artmış psikoz riskiyle ilişkili olduğu, bu riskin genetik yatkınlığı olan kişilerde daha belirgin olduğu, yoğun ve yüksek potanslı esrar kullanımı ile arttığı gösterilmiştir. Çalışmalarda sinir sistemi gelişiminin kritik dönemlerinde rol oynayan, çeşitli fizyolojik süreçlerde homeostatik düzenleyici olarak işlev gören endokannabinoid sistemin, ergenlik gibi gelişimin kritik dönemlerinde esrar kullanımından etkilendiği; esrar kullanımının bu sistemin glutamat, dopamin gibi nörotransmitterler üzerindeki etkilerine bağlı olarak sinaptik budanma gibi fizyolojik süreçleri etkilediği, uzun vadeli davranışsal ve psikolojik sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca endokannabinoid sistemdeki bozuklukların şizofreni etiolojisinde rol oynadığına dair kanıtlar, esrarın bu sistemde halihazırda var olan bozuklukları kötüleştirerek hastalık sürecini etkilediğini düşündürmektedir. Esrar kullanımıyla psikoz gelişimi arasındaki ilişkinin, rol oynayan nörobiyolojik süreçlerin anlaşılması, yeni tedavi hedefleri belirlenmesine ve uygun koruyucu yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Esrar Kullanımı, Psikotik Bozukluklar, Şizofreni, Endokannabinoidler, Nörobiyoloji

## ABSTRACT

### The Role of Cannabis in the Development of Psychosis

Cannabis is known to cause psychotic disorders, and the increasing use of cannabis constitutes an important health problem. Growing evidence that cannabis causes the development of psychosis has led to an increase in the number of studies in this field. This review aims to clarify the role of cannabis use in the development of psychosis, discuss the current literature about the underlying neurobiological mechanisms. For this purpose PubMed was searched for the keywords “cannabis use, psychosis, schizophrenia, endocannabinoid system, pathophysiology, neurobiology”; the articles published in the last 10 years were reviewed. Epidemiological studies showed that cannabis use starting at an earlier age is associated with an increased risk of psychosis, this risk is more pronounced in people with genetic predisposition and increases with heavy and high potency cannabis use. Studies showed that the endocannabinoid system, which plays a role in nervous system development and functions as a homeostatic regulator in physiological processes, is affected by cannabis use during critical periods of development like adolescence; cannabis use affects physiological processes such as synaptic pruning due to the effects of this system on neurotransmitters like glutamate and dopamine leading to long-term behavioral and psychological consequences. Additionally, evidence that dysfunctions in the endocannabinoid system play a role in the etiology of schizophrenia suggests that cannabis affects the disease process by worsening existing dysfunctions in this system. Understanding the relationship between cannabis use and the development of psychosis and underlying neurobiological mechanisms will help to identify new treatment targets, and develop appropriate preventive approaches.

**Keywords:** Cannabis Abuse, Psychotic Disorders, Schizophrenia, Endocannabinoids, Neurobiology

## GİRİŞ

Esrar günümüzde tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan yasa dışı psikoaktif maddedir (United Nations Office on Drugs Crime 2019). Hint keneviri olarak bilinen Cannabis sativa'nın çiçek, sap, yaprak ve tohumlarından elde edilir. Kurutulmuş bitki kısımları tütün kâğıdına sarılarak sigara şeklinde veya “kova” veya “bong” denilen nargile düzenekleriyle

dumanı solunarak kullanılır. Ayrıca demlenerek çay şeklinde, çeşitli yiyeceklerin içinde, rektal, dilaltı, transdermal ve göz damlası şeklinde kullanımı da mevcuttur. Esrar ve türevi maddelerin aktif etken maddesi delta-9-tetrahidrokannabinoldür ( $\Delta^9$ -THC) ve içermiş oldukları THC ve kannabidiol (CBD) gibi maddeler üzerinden psikoaktif etkilerini göstermektedir. İçinde yer alan THC ve CBD konsantrasyonlarına göre farklı dozlarda farklı etkiler ortaya çıkmaktadır. Asıl psikoaktif

**Geliş Tarihi:** 23.02.2022, **Kabul Tarihi:** 07.10.2022, **Çevrim İçi Yayın Tarihi:** 15.11.2023

<sup>1</sup>Uzm., <sup>2</sup>Prof., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara.

**Dr. Aygün Ertuğrul, e-posta:** aertugru@hacettepe.edu.tr

etkiden sorumlu madde THC'dir. Tetrahidrokannabinol yağda çözünen bir maddedir. Alındıktan sonra hızlı bir şekilde beyin ve diğer organlara geçer. Etkisini merkezi sinir sistemi (MSS) ve diğer dokularda hücre zarında bulunan kannabinoid reseptörlerine bağlanarak endojen kannabinoidler yoluyla göstermektedir (Bloomfield ve ark. 2019). Tetrahidrokannabinol, esrarın keyif verici ve olumsuz etkilerinden sorumluyken; kannabidiol, öforiye neden olmaz, anksiyolitik, antiepileptik, antiinflamatuar ve analjezik özellikler gösterebilir (Sideli ve ark. 2021). Kannabidiolün ayrıca çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda terapötik potansiyeli olabileceği düşünülmektedir (Marco ve ark. 2011).

Esrar kullanımının yasallaştırılması tartışılmalı bir konu olmuştur. Kanada, Uruguay, Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı eyaletleri esrarın eğlence amaçlı kullanımını yasallaştıran yerler arasındadır (O'Grady ve ark. 2022). Hollanda'da lisanslı kafelerde esrar tüketimi yasaldir. Ayrıca esrarın kronik ağrılar gibi endikasyonlarla tıbbi amaçlı kullanımı Arjantin, Brezilya, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Finlandiya, Almanya, İtalya, Yeni Zelanda, Norveç, İsviçre, Birleşik Krallık gibi dünyanın farklı yerlerinde yasallaştırılmıştır (Kumar ve ark. 2021). Esrarın özellikle tıbbi amaçlı kullanımının yasallaştırılması; zararlı etkilerinin olmadığı, hatta anksiyete, uyku bozuklukları gibi durumlarda kullanımının faydalı olabileceği inancını yaygınlaştırmıştır (Ahmed ve ark. 2021). Ayrıca esrar kullanımının yasallaştırılmasının ürün güvenliğinin artırılması, yetişkin olmayanların erişiminin kısıtlanması, yasadışı tedarikçilerle etkileşimi azaltma, esrar kullanımı hakkında eğitimi kolaylaştırma ve kullanıcıların yardım arama davranışını artırma gibi avantajları olabileceği düşünülmektedir (Robertson ve Thyne 2021). Ancak yasallaştırma süreciyle pek çok ülkede esrar kullanımının genç yetişkinlerde arttığını gösteren çalışmalar vardır (O'Grady ve ark. 2022).

Esrar kullanımının giderek yaygınlaşmasıyla, esrar kullanımının ruhsal hastalıklarla, özellikle de psikotik bozukluklarla ilişkisini araştıran çalışmalar artmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada; 2000-2018 yılları arasında, psikiyatri servislerine yatırılan hastalarda kannabinoid kullanımıyla ilişkili tanılarının (özellikle esrar intoksikasyonu, zararlı kullanımı, bağımlılık sendromu, yoksunluk durumu ve psikotik bozukluklar) giderek arttığı bulunmuştur (Gahr ve ark. 2022). Esrar kullanımının ruhsal bozukluklarla, özellikle de psikotik bozukluklarla ilişkili olduğuna dair bu kanıtlar, bu ilişkide etkili olan mekanizmaların daha iyi anlaşılması için yapılacak çalışmaların önemini ortaya koymaktadır.

Bu gözden geçirmede esrar kullanımının klinik etkileri özetlendikten sonra psikotik bozukluklarla ilişkisine dair çalışma sonuçlarının ve altta yatan olası nörobiyolojik mekanizmaların tartışılması amaçlanmıştır. Gözden geçirme için "PubMed" arama motoruna "esrar kullanımı, psikoz, şizofreni, endokannabinoid sistem, patofizyoloji, nörobiyoloji" anahtar kelimeleri girilerek son 10 yılda yayınlanan araştırma

yazıları ve gözden geçirmelere ulaşılmış, Türkçe veya İngilizce yayınlanmış, tam metni elde edilebilen makaleler bu gözden geçirmenin amaçları doğrultusunda değerlendirilmiştir.

## ESRARIN KLİNİK ETKİLERİ

Esrarın etkileri esrarın gücüne, kullanım şekline, kullanan kişilerin deneyimine, beklentilerine ve biyolojik yatkınlığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Esrarın etkisi solunum yoluyla alındıktan sonra birkaç dakika içinde başlar, yaklaşık 30 dakikada en yüksek noktaya ulaşarak 2-4 saat sonra son bulur. Ağızdan alındığında etkisi daha geç başlar (1-2 saat) ve uzun sürer. Bu durumda ilk geçiş gastrointestinal sistemden olduğu için daha az miktarda THC kan dolaşımına geçer ve daha az etki gösterir (Öztürk Sarıkaya 2019).

Esrar, alındıktan kısa bir süre sonra kalp hızında artış, kan basıncında düşme, kaslarda gevşemeye yol açar (Aldemir 2022). Nöropsikiyatrik olarak ise öfori, gevşeme, kaygıda azalma olabılırken bazı duyarlı kişilerde kaygı, disfori ve panik haline yol açabilmektedir. Bunlara ek olarak girişkenlikte artış, renk, ses ve zaman algısında değişiklik, mistik düşünceler, depersonalizasyon, reaksiyon zamanında uzama, dikkat, konsantrasyon ve kısa süreli bellek bozuklukları, motor koordinasyonda bozukluk ve bölünmüş dikkat gerektiren karmaşık ödevleri tamamlamada bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (Aldemir 2022). Ayrıca varsanılar, geçici büyülenme, paranoya ve diğer psikotik belirtiler de görülebilmektedir (Aldemir 2022). Esrar intoksikasyonu bulguları sıklıkla kendiliğinden sonlanır. Beyin sapında kannabinoid reseptörü CB1'in bulunmaması nedeniyle hayati işlevleri tehdit eden klinik bulgular genellikle gözlenmez (Aldemir 2022).

Esrar ve türevlerinin bağımlılık yapıcı etkisi olduğu ve yoksunluk belirtileri yarattığı da günümüzde bilinmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013). Yoksunluk belirtilerinin diğer maddelere oranla daha hafif geçmesinin nedeni alkol, kokain ve eroine oranla yarı ömrünün çok uzun olmasıdır. Yoksunluk durumunda huzursuzluk, öfkellik, çökkünlük, uyku bozuklukları, iştahta azalma, karın ağrısı, titreme, terleme, ateş, baş ağrısı gibi bedensel belirtiler görülebilmekte ve bu belirtiler 3 haftaya kadar sürebilmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013, Aldemir 2022).

Uzun süreli ve yoğun miktarda esrar kullanımında duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, bilişsel işlevlerde bozulma, sosyal çekilme, amotivasyonel sendrom, psikotik bozukluklar sık görülmekte, ergenlik döneminde başlayan kullanımlar beyin gelişimine olumsuz etkileri sonucu akademik başarıda azalma ve bilişsel bozukluklara neden olmaktadır (Volkow ve ark. 2016). Esrarın nörobiyolojik işlevlere etkisini inceleyen bir çalışmada esrar kullanımı olanlarda çalışma belediği, öğrenme, tanıma, adlandırma, planlama, problem çözme, tepki hızı, perseverasyon, kavramsallaştırma, soyut düşünme,

set değiştirme ve görsel-uzaysal algılama becerilerinde düşük performans olduğu bulunmuştur (Söyler ve ark. 2022).

## ESRAR-PSİKOTİK BOZUKLUK İLİŞKİSİNE DAİR EPİDEMİYOLOJİK VERİLER

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar toplumun yaklaşık %4'n etkileyen hastalıklardır (Crocker ve Tibbo 2015). Psikotik bozuklukların çoğu, kişilerin bağımsız yaşam için gerekli yaşam becerilerini kazandığı erken yetişkinlik yıllarında başlar. Epidemiyolojik çalışmalarda, bu yaş grubunda psikotik bozuklukların gelişiminde önemli bir çevresel etkenin esrar kullanımı olduğu gösterilmiştir (Crocker ve Tibbo 2015). Prospektif bir çalışmada, 15-18 yaşları arasında esrar kullanımının 26 yaşında artmış psikoz riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Arseneault ve ark. 2002). Pardo ve arkadaşlarının (2021) alışmasında ise erken başlangıçlı psikoz riskinin yaşam boyu, halihazırda ve özellikle günlük esrar kullanımı olan kişilerde yüksek olduğu, bu riskin 15 yaşından önce esrar kullanımı olan kişilerde en fazla olduğu bulunmuştur. Sistematik bir gözden geirirmede daha önce esrar kullanan kişilerde psikoz riskinin %40 arttığı, doza bağlı olarak bu riskin yükseldiği gösterilmiştir (Moore ve ark. 2007). Bir metaanalizde ise, esrar kullanmayanlara kıyasla kullananlarda şizofreni ve diğer psikozla ilişkili sonlanımlar için odds oranı (OR) 3,90 (%95 CI 2,84- 5,34) olarak bulunmuştur (Marconi ve ark. 2016). Binbay ve arkadaşlarının (2012) İzmirden genel toplumu temsil eden 4011 kişiyle yaptıkları, psikoz spektrumunu psikoz olmaması, subklinik psikotik yaşantılar, düşük etkili psikotik belirtiler, yüksek etkili psikotik belirtiler ve tam gelişmiş psikotik bozukluk olmak üzere 5 grupta değerlendirdikleri çalışmada; OR sırasıyla 1, 1,6, 9,8, 15,0 ve 26,8 olmak üzere esrar kullanımı ile spektrumun daha ağır kısmına doğru orantısız bir risk artışı olduğu gösterilmiştir. Yine Türkiye'de yakın zamanda yapılan, genel toplumu temsil eden 2142 kişinin başlangıçta ve 6.yılın sonunda değerlendirildiği bir izlem çalışmasında ise esrar kullanma ile klinik psikoz gelişme riski arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (OR: 24,5, %95 CI: 5,4-57,2) (Kırlı ve ark. 2021). Altta yatan genetik yatkınlığın olması, kullanımın erken yaşta başlaması, genç yaş, yoğun miktarda kullanım, THC miktarı yüksek ürünlerin kullanımı esrar kullanımına bağlı psikoz tablolarının oluşmasında önemli risk etkenleridir (Marconi ve ark. 2016, Pardo ve ark. 2021, Wainberg ve ark. 2021, Livne ve ark. 2022).

Esrar kullanımı ile psikotik yaşantılar arasındaki ilişkiyi inceleyen özbildirime dayalı geniş ölçekli bir kohort çalışmasında hiç esrar kullanmamış kişilerde 4 psikotik yaşantıdan birinin (görme varsanusı, işitme varsanusı, kötülük görme sanrusı, alınma sanrusı) görülme oranı %4,1 iken bu oran herhangi bir zaman esrar kullananlarda %7, aylık esrar kullananlarda %8,4, haftalık kullananlarda %8,8 ve günlük esrar kullananlarda %9,6 olarak bulunmuş ve kötülük görme sanrusı esrar

kullanımıyla en güçlü ilişkisi olan psikotik yaşantı olarak saptanmıştır (Wainberg ve ark. 2021). Ayrıca esrar kullananlarda psikotik yaşantıların daha erken başlangıçlı ve daha sıkıntı verici olduğu bulunmuştur (Wainberg ve ark. 2021). Üniversite ğrencilerinde esrar kullanımı sıklığı ile psikotik yaşantılar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada daha yüksek haftalık esrar kullanımı olan kişiler daha fazla sayıda varsanı ve sanrı deneyimi bildirmiştir (Wright ve ark. 2021). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan özbildirime dayalı bir kohort çalışmasında ise 2001-2002'den 2012-2013'e psikotik bozuklukların yaygınlığının arttığı ve bunun esrar kullanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Livne ve ark. 2022).

İlk atak psikoz ya da şizofreni hastalarında genel topluma göre halihazırda veya daha önce esrar kullanma oranlarının daha yüksek olduğu pek çok çalışmada tekrarlanan bir bulgu olmakla birlikte (Ksir ve Hart 2016), Türkiye'de yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında esrar kullanımı bozukluğu oranı (%2) diğer ülkelerdeki oranlara göre daha düşük bulunmuştur (Akvardar ve ark. 2004). Ayrıca esrar kullanımının ilk atak psikoz gelişimi ve prodromal belirtilerin ktleşmesindeki rolüne dair yapılan çalışmalarda da farklı bulgular vardır. Psikoz için klinik olarak yüksek risk (*clinical high risk-CHR*) nedeniyle prospektif olarak takip edilen hastaların değerlendirildiği bir metaanalizde, esrar kullanımının psikotik bozukluk gelişimini yordamadığı bulunmuşken (Oliver ve ark. 2020), bir diğer çalışmada ilk atak psikoz hastalarının %94'nde, atağın birkaç yıl öncesinde esrar kullanımının bildirildiği, daha erken yaşta esrar kullanımının psikozun daha erken yaşta ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Kline ve ark. 2022). Yine ilk atak psikoz hastalarında yapılan bir çalışmada, esrar kullanımı olan grupta erkek cinsiyetin fazla, yaşın daha küçük olduğu, daha fazla pozitif ve manik belirtiler olduğu bulunmuştur (Amoretti ve ark. 2022). Bu çalışmada, esrar kullanımı olan ilk atak psikoz hastalarında, esrar kullanımı olmayanlara göre daha iyi bilişsel işlevsellik ve daha fazla bilişsel kapasite bulan bazı çalışmaların aksine (Maldonado ve Torrens 2020), esrar kullanımı olan ve olmayan grup arasında bilişsel kapasite açısından fark bulunmamıştır (Amoretti ve ark. 2022). Psikotik bozukluk gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini araştıran Avrupa'nın 11 bölgesinde 18-65 yaş arası, 901 ilk atak psikoz hastası ve 1237 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu, geriye dönük olarak esrar kullanım örüntüleri yönünden karşılaştıran, Di Forti ve arkadaşlarının (2019) yaptığı EUGEI çalışmasında ise günlük esrar kullanımı olanlarda hiç kullanmayanlara göre psikotik bozukluk için odds oranı 3,2 (%95 CI: 2,2-4,1), günlük yüksek potanslı esrar kullananlarda ise 4,8 bulunmuştur (%95 CI: 2,5-6,3). Çalışmaya dahil edilen bölgeler arasında psikoz sıklığındaki farklılığa günlük esrar kullanımı ve yüksek potanslı esrar kullanımı sıklıkları arasındaki farklılıkların katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yüksek potanslı esrar kullanımının en yaygın olduğu 3 bölgede, günlük yüksek potanslı esrar kullanımı, hiç

kullanmayanlara göre psikotik bozukluk için odds oranlarında en fazla artışla ilişkili bulunmuştur: Paris'te 4 kattan fazla, Londra'da 5 kattan fazla ve Amsterdam'da 9 katta fazla. Ayrıca çalışmada esrar kullanımı ile psikotik bozukluk arasında neden sonuç ilişkisi olduğu kabul edildiğinde, yüksek potanslı esrar kullanımının hiç olmaması durumunda ilk atak psikoz vakalarının %12,2'sinin önlenebileceği tahmin edilmiştir (Di Forti ve ark. 2019).

Esrarın psikotik bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda ihmal edilmiş bazı değişkenlere bağlı yanlılık olabileceği düşünülmektedir. Bu yanlılığın, basit demografik özellikler ve doğrudan karıştırıcıların ötesinde, tam olarak bir arada ölçülemeyen genetik yatkınlıklar, bilişsel kapasite, fetal dönemde maruz kalma, ebeveynlerin yetiştirme şekli gibi karıştırıcılardan kaynaklandığı belirtilmiştir (van Os ve ark. 2021). Bu yanlılığın üstesinden gelmek için kişilerin kendi kontrolleri olarak 10 yıllık izlem sürecinde değerlendirildikleri bir çalışmada önceden var olan esrar kullanımının psikotik yaşantılarla ilişkili olduğu (aOR: 7,03, %95 CI: 2,39-20,69), ancak önceden var olan psikotik yaşantıların esrar kullanımı ile ilişkili olmadığı (aOR: 0,59, %95 CI: 0,21-1,71) bulunmuştur (van Os ve ark. 2021). Bu bulgu ise esrar kullanımından psikoz gelişimine doğru bir nedenselliği destekler niteliktedir.

Psikoz riskinde artışa ek olarak, esrar kullanımı erken yaşlarda başlayan şizofreni ile, psikotik atakların yinelenme riskinde artış ile ve tedaviye kötü yanıtla ilişkilidir (van Os ve ark. 2002). Finlandiya ve Danimarka'da yapılan geniş örneklemli iki çalışmada madde kullanımına bağlı psikoz gelişen hastaların çoğunda daha sonra kronik psikotik bozuklukların geliştiği gösterilmiştir (Niemi-Pynttari ve ark. 2013, Kejser Starzer ve ark. 2018). Danimarka'da yapılan uzunlamasına bir diğer çalışmada esrar kullanım bozukluğu ile ilişkili şizofreni vakalarının oranının son 20 yılda 3-4 kat arttığı gösterilmiştir (Hjorthoj ve ark. 2021). İlk atak psikoz hastalarında yapılan 2 yıllık bir izlem çalışmasında ise günlük yüksek potanslı esrar kullanımının hastalarda yinelenme riskini 3 kat artırdığı (OR: 3,28; %95 CI: 1,22-9,18) bulunmuştur (Schoeler ve ark. 2016). Şizofreni hastalarında THC'nin etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalarda ise THC'nin pozitif belirtilerde kötüleşmeye, sözel öğrenme ve hatırlama gibi bilişsel işlevlerde bozulmaya, negatif belirtilerde kötüleşmeye yol açtığı bildirilmiştir (D'Souza ve ark. 2005).

Esrar intoksikasyonunda akut psikotik belirtilerin görülebileceği bilinmektedir. Esrarın yol açtığı "madde kullanımına bağlı psikoz" tablosu ile kalıcı psikotik bozukluk tabloları sıklıkla birbiriyle karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda ayrıntılı bir öykü alma ve klinik izlem önemlidir. Madde kullanımı en az bir ay süre ile kesildiği halde psikotik belirtilerin sürmesinin, psikotik belirtilerin maddeden "bağımsız" olduğunu kanıtlandığını öne süren kaynaklar olmakla birlikte (Enez Darçın 2021), Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskı (DSM-5) tanı koyma sürecinde klinik yargının

kullanılmasını önermektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği 2013). Ayrıca ailede psikotik bozukluk öyküsü olması ve esrar kullanımının olmadığı dönemlerde de psikotik bulguların devam etmesi tanıyı intoksikasyonda görülen akut psikotik tablodan uzaklaştırmaktadır (Öztürk Sarıkaya 2019). Wilson ve arkadaşlarının (2018) sistematik gözden geçirmesinde ise ayırt eden özellikler esrar kullanımına bağlı psikoz grubunda içgörünün daha fazla oluşu, negatif belirtilerin daha az oluşu, depresyon ve anksiyete belirtilerinin daha çok oluşu olarak belirtilmiştir. Esrar kullanımına bağlı psikotik bozukluklarda klinik tabloda daha az iştme varsanısı ve duygulanımda küntleşme görüldüğü, ajitasyon, büyüklük ve kötülük görme sanrılarının kliniğe daha hakim olduğu bildirilmiştir (Volkow ve ark. 2014). Esrar kullanımı ve psikotik bozuklukların sık olarak birlikte görülmesinin altında yatan nedenlere dair öne sürülen çeşitli açıklamalar vardır. Bu açıklamalardan ilki esrarın bir genetik yatkınlık zemininde psikotik bozukluğa yol açtığı görüşüdür (Kendler ve ark. 2019). Diğer bir açıklama ise, birincil psikotik bozukluğu olan kişilerin esrarın biyolojik etkilerine daha fazla duyarlı olduğudur (D'Souza ve ark. 2005). Ayrıca psikotik bozukluğu olan kişilerde görülen bilişsel işlevlerde bozulma, düşük eğitim düzeyi, sosyal işlevsellikte yetersizlik ve olumsuz çevresel koşullar gibi nedenlerin de esrar kullanımı riskini artırdığı düşünülmektedir (Kolliakou ve ark. 2011). Psikotik bozukluğu olan hastalarda kendini sakinleştirmek, bunalıyı yatıştırmak ve belirtilerin şiddetini hafifletmek amacıyla da daha fazla esrar kullanımı olabileceği varsayılan diğer bir açıklamadır (Khantziyan 1997). Bir diğer açıklama ise alta yatan ortak bir patogenetik sürecin her iki hastalığa yol açtığı şeklindedir (Sideli ve ark. 2020). Bazı Mendel randomizasyonu çalışmalarında esrar kullanmaya başlamanın şizofreni ile ilişkili yaygın genetik varyantlarla kısmen açıklanabileceğini gösteren bulgular tespit edilmiş, esrar kullanımı ile şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar arasındaki nedenselliğin, şizofreni genlerinden esrar kullanımına doğru olabileceği görüşü öne sürülmüştür (Gage ve ark. 2017).

Psikoz gelişimini önceleyen esrar kullanımı öyküsü, esrar kullanımının şizofreninin erken başlangıç yaşıyla ilişkili olması gibi kanıtlar, esrar kullanımının şizofreninin başlangıcında nedensel bir rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak, nedensel bağlantıların belirlenmesinde epidemiyolojik araştırmaların sınırlılıkları göz önünde bulundurulduğunda esrar ve şizofreni ilişkisinin alta yatan nedensel süreçleri ne ölçüde yansıttığını belirlemek için olası nörobiyolojik yolların daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

## ESRARIN NÖROBİYOLOJİK ETKİLERİ

Bu bölümde öncelikle endokannabinoid sistem kısaca anıldıktan sonra esrarın olası nörotoksik etkileri tartışılacak ve bunun klinikte psikoza nasıl yol açıyor olabileceği ve ilgili nörobiyolojik bulgular tartışılacaktır.

## Endokannabinoid Sistem

Endokannabinoid sistem (ECS) kannabinoid reseptörleri, endojen kannabinoid ligandlar ve endokannabinoidlerin sentezi ve yıkımından sorumlu enzimlerden oluşur (Kucerova ve ark. 2014). Kannabinoid reseptörleri, G-protein bağımlı olan CB1 ve CB2'dir. CB1 reseptörleri serebellum, frontal bölge, hipokampus, substansiya nigra gibi MSS yapılarındaki presinaptik nöronlarda ve periferik sinir sisteminde yer almaktadır. Beyinde nöronlar dışında astrosit, mikroglia ve oligodendrosit gibi hücrelerde de bulunmaktadır (Marco ve ark. 2011). CB1 reseptörleri ayrıca glutamaterjik, GABAerjik ve dopaminerjik sinir terminallerinde ifade edilmektedir (Hurd ve ark. 2019). CB1 reseptörleri beyin haz, bellek, düşünme, dikkat, algı, hareket ve koordinasyon ile ilişkili bölgelerinde daha yoğun olarak bulunmaktadır ve esrar ilk alındığında oluşan akut psikotrop ve kardiyovasküler etkilerden sorumludur. CB2 reseptörleri ise periferik immün dokularda yaygın olarak yer alır; bağışıklık sistemi ve inflamatuvar yanıtta rol oynarlar.

Kannabinoid reseptörlerinin tanınması endojen kannabinoid ligandların keşfedilmesini sağlamıştır. Bu ligandlardan en önemli ikisi anandamid ve 2-araşidonilgliserol (2-AG)'dür (Stella ve ark. 1997). CB1 reseptör tam agonisti ve CB2 reseptör kısmi agonisti olan anandamid, MSS'de uyku düzenlenmesi, bellek ve ödül ile ilgili işlevlerde rol almaktadır (Fakhoury 2017). 2-AG ise CB1 ve CB2 tam agonistidir ve ön singulat korteks, hipokampus ve prefrontal korteks (PFK) gibi beyin bölgelerinde daha yoğun olarak bulunmaktadır (Fakhoury 2017).

Endokannabinoidler, klasik nörotransmitterler gibi depolanmazlar. Postsinaptik nörondan salıverilir, sinaptik aralığa yayıldıktan sonra presinaptik hücrede CB1 reseptörlerini uyarırlar (Bossong ve Niesink 2010). CB1 reseptörlerinin uyarılması, presinaptik uçtan nörotransmitter salınımını baskılar (Chevalleyre ve ark. 2006). CB1 reseptörlerinin uyarılması ile presinaptik  $Ca^{+2}$  kanallarının inhibisyonu, cAMP düzeylerinin azalmasıyla nörotransmitter salıverilmesinin uzun süreli depresyonu ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada gösterildiği üzere, sinapsin proteininin cAMP-bağımlı fosforilasyonunun inhibe edilmesi ile sinaptik veziküllerin hızla sinir terminaline alınması, bu baskılamada etkili olan mekanizmalardır (Patzke ve ark. 2021) (Şekil 1). Beyindeki GABAerjik ve glutamaterjik nöronlarda sinaptik iletimin endokannabinoid sistem aracılı retrograd inhibisyonunun önemli bir sinaptik düzenleme mekanizması olduğu düşünülmektedir. NMDA reseptörleri uyarıldığında hücreye kalsiyum girişine neden olmaktadır. Postsinaptik iyon kanalları yoluyla hücreye aşırı  $Ca^{+2}$  girişinin neden olduğu eksitotoksisteyi önlemek için, presinaptik olarak salıverilen glutamat miktarı kontrol edilmelidir. Glutamat homeostazisini düzenleyen önemli bir fizyolojik mekanizmanın, endokannabinoid sistem olduğu düşünülmektedir (Bossong ve Niesink 2010). Endokannabinoid salıverilmesi ihtiyaç duyulduğunda sinapsa

özgü bir şekilde gerçekleşir ve sadece ilgili presinaptik bölgedeki nörotransmitter salıverilmesini etkiler.

Endokannabinoid sistem, nöral gelişimde de önemli bir role sahiptir. Endokannabinoid reseptörleri ve endojen kannabinoidler, gelişmekte olan beyinde erken dönemde ortaya çıkarlar; nöronların çoğalması ve göç etmesinde, nörit büyümesinde, yeni sinaps yapımı ve kortikal ağların gelişiminde rol oynarlar (Fernandez-Ruiz ve ark. 2004, Hurd ve ark. 2019).

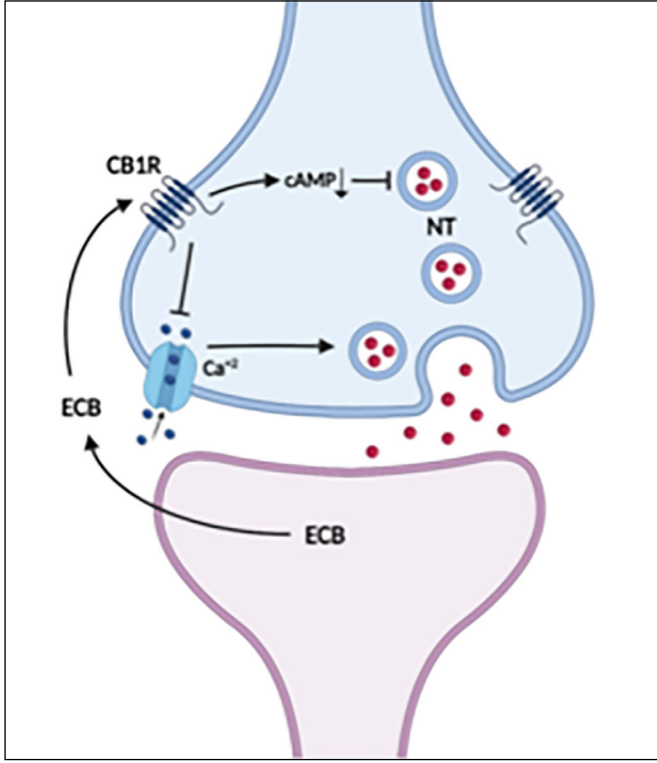
Sonuç olarak endokannabinoid sistem gelişimin kritik dönemlerinde önemli rol oynayan ve çeşitli fizyolojik süreçler için homeostatik düzenleyici olarak işlev gören bir sistemdir. Endokannabinoidlere benzerliği nedeniyle THC, kannabinoid reseptörlerine bağlanmakta ve bu reseptörlerin etkinliğini değiştirmektedir. Bu etkiler reseptörlerin duyarsızlaşmasına ya da down-regülasyonuna neden olarak sistemin işleyişini bozabilmektedir (Blest-Hopley ve ark. 2020).

## Esrarın Nörotoksik Etkileri

Esrarın nörotoksik bir madde olup olmadığı üzerinde tartışılan bir konudur. Yapılan in vitro çalışmalarda farklı bulgular vardır. Esrarın CB1 reseptörleri aracılığıyla nöronları eksitotoksisteye karşı koruduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (Shen ve Thayer 1998), bazı çalışmalarda THC'nin hücre kültüründe, CB1 antagonistleri ile engellenen toksik etkileri olduğu gösterilmiştir (Campbell 2001). İn vivo çalışmalarda THC'ye kronik bir şekilde maruz kalmanın nöronların ve nöron çekirdeklerinin ortalama hacminde, sinaptik yoğunluk, dendritik uzunluk ve nöronal yoğunlukta azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hipokampal nöronlar için toksik olabileceği düşünülmektedir (Bossong ve Niesink 2010). Ancak sıçanlarla yapılan çalışmalarda, THC'ye maruz kaldıktan sonra beyin dokusunda nekroz, ödem veya travma geliştiğine dair kanıtlar yeterli düzeyde değildir (Galve-Roperh ve ark. 2000). Bir çalışmada 4 gün süreyle THC verilen farelerin beyin dokularında herhangi bir patolojik değişiklik bulunmamıştır (Breivogel ve ark. 2020). Bununla birlikte olgunlaşmamış sıçanların THC'ye kronik olarak maruz kalması davranış üzerinde, olgun sıçanların maruz kalmasına göre daha fazla geri dönüşüzsü etkiye neden olmaktadır; bu durum, maruz kalma sırasındaki yaşın, nörotoksik etkinin sonucunun kritik bir belirleyicisi olabileceğini göstermektedir (Scallet 1991). İnsanlarda yapılan nörofizyolojik ve işlevsel görüntüleme çalışmaları da prelinik çalışmalarla uyumlu şekilde ergenlik döneminde esrar kullanımının daha yıkıcı etkilere neden olduğunu göstermektedir (Jager ve Ramsey 2008).

## Fetal Dönemde Esrara Maruz Kalmanın Nörobiyolojik Etkileri

Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların yaklaşık %4'ünde madde kullanımının olduğu, gebelik döneminde en sık kullanılan maddenin esrar olduğu bildirilmiştir (Shrivastava ve



Şekil 1. Endokannabinoidlerin etki mekanizması .

Postsinaptik nörondan salıverilen endokannabinodler presinaptik hücrede CB1 reseptörlerini uyarırlar. CB1 reseptörlerinin uyarılması ile hem presinaptik  $Ca^{+2}$  kanallarının inhibisyonu hem de cAMP düzeylerinin azalması aracılığıyla nörotransmitter salıverilmesi inhibe edilir. ECB: endokannabinoidler, CB1R: CB1 reseptörü, NT: nörotransmitter

ark. 2014). THC'nin bir kısmının plasentadan geçtiği göz önünde bulundurulduğunda, esrarın gelişen fetüs üzerindeki etkilerinin ne olduğu sorusu önem kazanmaktadır. Bazı çalışmalarda prenatal dönemde esrara maruz kalmanın fetüste büyümeyi bozduğu, duygudurum, motivasyon ve ödülle ilişkili nörotransmitter sistemlerinin olgunlaşması üzerinde etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Harkany ve ark. 2007).

CB1 reseptörleri, erken embriyonik dönemden itibaren sinir sistemi dokularında ifade edilir. Prenatal gelişim döneminde CB1 reseptörleri, ağırlıklı olarak mezokortikolimbik beyin yapılarında ifade edilmektedir (Hurd ve ark. 2019). Kemirgenlerde yapılan çalışmalar kortikal projeksiyon nöronlarında endokannabinoidlerin presinaptik terminaller üzerinde CB1 reseptörleri aracılığıyla hem inen efferentlerden hem de talamik afferentlerden gelen aksonların yerleşimini koordine ettiğini, nörit büyümesini uyardığını, ektopik nörit büyümesi ve uygunsuz sinaps oluşumunu önlemek için fetal gelişim sırasında sıkı bir şekilde kontrol edildiğini göstermektedir (Crocker ve Tibbo 2015). Fetal beynin THC'ye maruz kalması, bu fizyolojik süreci bozarak uygunsuz nörit gelişimine ve uzun dönemli fizyolojik, davranışsal ve bilişsel bozukluklara neden olabilir. Uzunlamasına çalışmalarda fetal dönemde esrara maruz

kalanlarda yetişkinlikte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel bozukluklar gözlemlendiği bildirilmiştir (Fried ve Smith 2001). Prenatal esrara maruz kalmanın yol açtığı bu uzun dönemli etkilerin PFK gelişiminde bozukluklar sonucu olabileceği düşünülmektedir. Prenatal esrara maruz kalmayı inceleyen bir hayvan çalışmasında, erkek sıçanlarda PFK'de endokannabinoid aracılı uzun süreli depresyonun (*long-term depression- LTD*) bozulduğu, PFK piramidal nöronlarında uyarılabilirliğin arttığı bulunmuştur (Bara ve ark. 2018).

İnsanlarda yapılan fetal çalışmalarda, esrara maruz kalanlarda mezokortikolimbik yapıların dopamin D2 reseptör gen ekspresyonlarında değişiklikler (Wang ve ark. 2004), hayvan modellerinde ise insanlarda gözlenene benzer şekilde ön beyin bölgelerinde dopamin reseptörlerinde değişiklikler olduğu bulunmuştur (Di Nieri ve ark. 2011, Hurd ve ark. 2019). Bu bölgelerin motivasyon, duygu düzenleme, ödül ve bilişsel işlevlerle ilişkisi göz önüne alındığında, fetal dönemde esrara maruz kalmanın dopaminerjik sistem aracılığıyla psikiyatrik bozuklukların gelişiminde rol oynadığı söylenebilir. Esrara fetal dönemde maruz kalmanın ayrıca dopaminerjik nöronların işlevlerinde de değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir. Frau ve arkadaşları (2019) yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, in utero esrara maruz kalan sıçanlarda dopamin nöronuna gelen uyarıcı ve inhibe edici girdilerin oranında, artmış uyarılabilirliğe katkı sağlayacak şekilde bir dengesizlik olduğunu göstermişlerdir. Hiperdopaminerjik bir durum ayrıca amigdala, akübens çekirdek ve ön striatumda epigenetik mekanizmalarla da meydana gelmektedir (Hurd ve ark. 2019). Dopaminerjik sistemde erken dönemde meydana gelen bu değişikliklerin psikiyatrik bozuklukların gelişiminde rol oynadığı, fetal dönemde esrara maruz kalan çocuk ve ergenlerin yetişkinlikte madde kullanımı bozukluğuna karşı daha savunmasız olduğu öne sürülmektedir.

### Ergenlikte Esrar Kullanımının Nörobiyolojik Etkileri

Beynin normal gelişim sürecinde bebeklik ve çocukluk döneminde gri cevher üretimi, hacim artışı ve yeni sinaptik bağlantılar meydana gelirken, ergenlik döneminde yeni nöronal bağlantılar oluşturulur (Blest-Hopley ve ark. 2020). Ergenlik dönemi, beyin gelişiminde endojen kannabinoid sistemin rol oynadığı ve bu nedenle THC'nin olumsuz etkilere neden olabileceği gelişimsel olarak önemli bir dönemdir. Bu dönemde bazı dendritler ve sinapslar korunurken, bazılarında "budanma" denilen bir elenme, ayıklanma sonucu yeniden şekillenme olur. Ergenlikte beynin gelişimi sırasında, nöronlardaki sinaptik budanma sonucunda beyinde gri cevher hacminde bir azalma meydana gelir (Blakemore 2008). Bu yeniden yapılanma süreçleri nedeniyle ergenlikte beyin, psikotrop maddeler gibi dış kaynaklı etkilere oldukça duyarlıdır. Nöral olgunlaşmada hayati bir rol oynayan endokannabinoid sistemi hedef alan esrar gibi maddeler, ergenlikte kullanıldığında, nörotransmitter sistemler, sinaptik yeniden yapılanma gibi

fizyolojik süreçleri etkileyerek bazı kişilerde psikoz gelişiminde rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında ergenlikte esrara maruz kalan sıçanlarda, prelibmik ve PFK piramidal nöronların çıkıntılarında erken budanma ve distal apikal bölgelerde atrofi olduğu gözlenmiştir (Miller ve ark. 2019, Rubino ve ark. 2015).

Gelişimsel olarak kritik bir dönem olan ergenlikte esrar kullanımı, psikoz etiyojisinde rol oynadığı düşünülen glutamat ve dopamin nörotransmitter sistemlerinde değişikliğe neden olabilir (Blest-Hopley ve ark. 2020). Olgun nöral devrelerin kurulduğu postnatal gelişim döneminde glutamat, sinapsların güçlendirilmesi ya da budanmasında önemli bir rol oynar. THC'nin etkisiyle endokannabinoid sistemin geçici olarak bozulmasının bir sonucu, sinaptik bağlantılarda bozulmaya neden olan glutamat salıverilmesinin bozulmasıdır. Prefrontal kortekste nöral devrelerin yanlış yapılandırılmasının, diğer kortikal ve subkortikal yapılarla olan bağlantılara, özellikle dopamin ve GABA'nın iletim anormallikleri yoluyla etkileri olmaktadır.

Hipokampus ve PFK gibi beyin bölgeleri ergenlik dönemi boyunca gelişmeye devam eder ve CB1 reseptörleri ile endokannabinoid seviyelerinde artış olur. Preklinik çalışmalar ergenlikte CB1 reseptörlerinde, yetişkinliğe kadar sürekli artan bir kortikal ekspresyon olduğunu göstermektedir (Blest-Hopley ve ark. 2020). Striatumda ise buna ters bir ekspresyon örüntüsü gözlenmektedir (van Waes ve ark. 2012). Benzer bir örüntü, ergenlikte kortikal ve striatal dopamin sentezi seviyelerinde de görülür; dopamin seviyeleri frontal bölgelerde yükselirken, akümbens çekirdek ve striatumda azalır (Andersen ve ark. 1997). Bu sinyal sistemleri arasındaki karşılıklı etkileşim göz önünde bulundurulduğunda, ergenlik döneminde ekzojen kannabinoidlere maruz kalma, bu sistemlerde düzenliliğe neden olarak psikotik bozukluklara yol açıyor olabilir.

Ergenlikte esrar kullanımının etkilerini araştıran pek çok yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmaları vardır. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyin bağlantı haritalama teknikleri kullanılan bir çalışmada, ergenlikte bol miktarda kannabinoid reseptörü içeren hipokampusun sağ fimbriyası (forniks) ve korpus kallozumun splenium bölgelerinde, ergenlikte esrar kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla aksonal bağlantısallığın bozulduğu gösterilmiştir (Zalesky ve ark. 2012). İnsanlarda kesitsel olarak yapılan çalışmalarda frontal ve paryetal bölgelerde hacim ve yüzey alanında azalma olduğu bildirilmiştir (Churchwell ve ark. 2010, Kumra ve ark. 2012). Ergenlerde esrar kullanımıyla kortikal kalınlık ilişkisini inceleyen bir izlem çalışmasında, sol ve sağ PFK kalınlığının esrar kullanımı ile ters orantılı olduğu ve bunun doz bağımlı olduğu bulunmuştur (Albaugh ve ark. 2021). Ergenlik döneminde yetişkin döneme kıyasla, beyaz cevher yapımından ve korunmasından sorumlu astrosit ve oligodendrosit gibi glial hücrelerde, önemli seviyelerde endokannabinoid reseptörleri bulunmuştur. Bu nedenle, erken

ergenlikte esrar kullanımının bu süreçlerle de etkileşime girdiği ve beyaz cevher gelişiminin olumsuz yönde etkilendiği ve sonuçta hastalığa karşı savunmasız bireylerde psikozu tetiklediği de varsayılan görüşler arasındadır (Renard ve ark. 2014).

İşlevsel görüntüleme çalışmalarında tespit edilen farklı bulgularda örneklemlerin heterojen olması, esrar kullanım örüntülerinin farklı olması, kullanılan görüntüleme teknikleri, ölçümlerin dinlenme ya da performans sırasında yapılması gibi yöntemsel farklılıklar neden olabilir. Ancak kanıt düzeyi yüksek bir metaanaliz çalışmasında iki beyin bölgesinde esrar kullananlarda, kontrollere kıyasla daha fazla etkinlik olduğu gösterilmiştir: inferior paryetal girus (süperior paryetal girus ve angular girusa uzanan) ve putamen (striatum ve insulaya uzanan) (Blest-Hopley ve ark. 2018). Bu beyin bölgelerinin bir kısmı dikkat çekicilik ağı (*saliency network- SN*) ve olağan durum ağı (*default mode network- DMN*) gibi geniş ağların parçasıdır (Blest-Hopley ve ark. 2018). Ergenlikte esrar kullanımı, geniş ölçekli beyin ağları arasında geçişte rol oynayan insula gibi SN ağı bileşenlerinin işleyişini de değiştirebilir (Spechler ve ark. 2015). Bununla bağlantılı olarak esrar kullananlarda çok modlu bilgilerin birleştirilmesi, dikkat kaynaklarının paylaşımı ve bunlarla bağlantılı olarak bilgilere anlam ve önem atfedilmesinde rol alan angular girus gibi merkezlerin işleyişinde değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler psikotik belirtilerin altında yatan mekanizmalardan olduğu düşünülen, öne çıkan atıflarda değişikliğe neden olabilir (Kapur 2003). İşlevsel görüntüleme çalışmalarının dahil edildiği bir başka metaanalizde, esrar kullanan ergenlerde kontrollere kıyasla, üst düzey bilişsel işlevlerde görevli merkezi yürütücü ağın (*central executive network*) parçaları olan dorsolateral ve ventrolateral prefrontal ve posterior paryetal kortekslerde etkinlik artışı olduğu gösterilmiştir (Blest-Hopley ve ark. 2019).

Gözlenen işlevsel ağ değişikliklerinin beyaz cevher hacmi, bütünlüğü ve bağlantısallığında değişim gösteren kanıtlarla birlikte sinaptik budanmadaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Blest-Hopley ve ark. 2020).

## ŞİZOFRENİ HASTALARINDA ENDOKANNABİNOİD SİSTEM

Şizofreni patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalardan birinin endokannabinoid sistem olduğu düşünülmektedir. Buna dair ilk kanıtlar hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (Seillier ve ark. 2010). Pek çok çalışmada şizofrenide beynin farklı bölgelerinde CB1 reseptör seviyelerinde azalma bildirilmiştir (Fakhoury 2017). Şizofreninin hayvan modellerinden biri olan fensiklidin verilen sıçanlarda yapılan bir çalışmada, CB1 reseptör seviyelerinde prefrontal kortekste, hipokampusta, substansiya nigra ve serebellumda azalma olduğu bulunmuştur (Vigano ve ark. 2009). Şizofreni hastalarında yapılan ölümardı

otoradyografi çalışmalarında CB1 reseptörlerine ligandların bağlanması ön ve arka singulat korteks ile PFK'te artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Zavitsanou ve ark. 2004, Newell ve ark. 2006, Dalton ve ark. 2011). Bu artışın CB1 reseptör mRNA seviyeleri ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (Volk ve ark. 2014). Ranganathan ve arkadaşlarının (2016) yaptığı PET çalışmasında şizofreni hastalarında amigdala, kaudat, arka singulat korteks, hipokampus, hipotalamus ve insula bölgelerinde CB1 reseptör yoğunluklarının azalmış olduğunu gösterilmiştir. Reseptörlerde görülen azalmanın, şizofrenide rol oynadığı bilinen GABA-aracılı iletimdeki bozulma ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Fakhoury 2017).

Şizofrenide kannabinoid reseptörlerinin rolünü tam olarak aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca yapılacak araştırmalarda kannabinoid reseptörlerindeki değişikliklerin doğrudan şizofreni patolojisi ile mi ilişkili olduğu, yoksa beyindeki glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlerin dengesizliğine yanıt olarak mı ortaya çıktığının araştırılması gerekmektedir (Fakhoury 2017).

Şizofreni hastalarında endokannabinoid seviyelerinde de farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Antipsikotik tedavi almamış ilk atak şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) ve serumlarında anandamid seviyelerinin sağlıklı kontroller göre yüksek olduğu, D2/D3 reseptör antagonizması belirgin olan birinci kuşak antipsikotik tedavisi alanlarda bu seviyelerin sağlıklı kontrollerle benzer olduğu bulunmuştur (Giuffrida ve ark. 2004). Esrar kullanımı, şizofreni hastalarında endokannabinoid sistemde halihazırda varolan bu bozuklukları kötüleştirerek veya açığa çıkararak hastalığın seyrine etki ediyor olabilir.

Endokannabinoid sistemin, şizofreni patofizyolojisinde aracı olduğu mekanizmalardan birinin nöral salınımlar (osilasyonlar) olduğu düşünülmektedir. Nöral salınımların, özellikle gama (30-80 Hz) ve tetanın (4-7 Hz), şizofreni hastalarında bozuk olduğuna dair pek çok kanıt vardır ve bunun algısal ve bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Skosnik ve ark. 2016). Nöral salınımların senkronizasyonuna öncelikli olarak GABAerjik aranöronlar aracılık etmektedir ve CB1 reseptörlerinin GABA salıverilmesini düzenlediği bilinmektedir (Skosnik ve ark. 2016). Preklinik çalışmalar CB1 reseptör agonistlerinin nöral salınımların gücünü azalttığını göstermektedir (Hajos ve ark. 2008, Goonawardena ve ark. 2011). Ayrıca nöral gelişimin kritik evrelerinde kannabinoide maruz kalmanın, yetişkinlikte de beynin senkronize nöral salınım üretimini bozduğu gösterilmiştir (Raver ve ark. 2013). İnsanlarda yapılan EEG çalışmalarında da kronik esrar kullanan kişilerde şizofreni hastalarında gözlenen örüntüye benzer nöral salınım değişiklikleri olduğu bulunmuştur (Skosnik ve ark. 2012). Bu mekanizma ayrıca esrarın dikkat, işlem belleği gibi bilişsel işlevlerde yarattığı bozukluğun da altında yatıyor olabilir (Skosnik ve ark. 2016).

## ESRAR- PSİKOZ İLİŞKİSİNDE GEN- ÇEVRE ETKİLEŞİMİNİN ROLÜ

Esrar kullanımı olan kişilerin tümünde psikoz gelişmemesi, ek bir etken olarak genetik yatkınlığın göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında esrar kullanımı ile psikoz gelişme riskinin, genel topluma göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da genetiğin rolünü desteklemektedir. Şizofreni gibi düşük penetrans (gen etkinliği) ve yaygın varyans kalıtım özellikleri gösteren çok genli hastalıklarda, esrar gibi çevresel etkenlerin altta yatan nörobiyolojik sistemleri duyarlılaştırarak hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Collip ve ark. 2008).

Bir çalışmada esrar kullanımıyla psikoz gelişimi riskinin şizofreni poligenik risk skorlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Guloksuz ve ark. 2019). Esrarın zararlı etkilerine yatkınlıkta genetiğin oynadığı rolü araştıran başka bir çalışmada ise ergenlerde, esrar kullanımı ile azalmış kortikal kalınlık arasındaki ilişkinin şizofreni poligenik risk skorları yüksek olan kişilerde en güçlü olduğu bulunmuştur (French ve ark. 2015). Esrar kullanımı ile psikotik yaşantılar arasındaki ilişkinin şizofreniye genetik olarak yatkın kişilerde daha fazla olup olmadığını inceleyen bir kohort çalışmasında ise genetik olarak şizofreni riski yüksek kişilerde esrar kullanımı ile psikotik yaşantılar daha güçlü ilişkili bulunmuştur (Wainberg ve ark. 2021).

Düzenli esrar kullanımı ile psikotik yaşantılar arasındaki ilişkide aracı olarak, mikroglia da yaygın olarak eksprese olan, nörotransmitter salıverilmesini düzenleme ve bazı immün işlevleri olduğu bilinen P2RX7 genindeki tek nükleotid polimorfizminin (*single nucleotide polymorphisms- SNPs*) rol oynadığı bulunmuştur (Boks ve ark. 2020). Yine son yıllarda yapılan araştırmalarda katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni valin158 alleli taşıyıcılığının esrar kullanımı olan kişilerde psikoz ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir etken olabileceği öngörülmektedir (Vaessen ve ark. 2018). Mane ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında ise ilk atak psikoz hastalarında erken yaşta esrar kullanımı ve BDNF Val66Met polimorfizmi, psikoz başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada astrositlerde CNR1 gen ekspresyonunun esrarın bilişsel etkilerinde aracı olduğu gösterilmiştir (Han ve ark. 2012). Ayrıca ergenlikte esrara maruz kalmanın, şizofrenide rol oynadığı düşünülen genlerden biri olan DISC1 ekspresyonu bozulmuş farelerde, duygusal bellek bozukluğunu şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Ballinger ve ark. 2015).

Epigenetik, çevresel etkenlerin DNA metilasyonu, histon modifikasyonu gibi mekanizmalarla hücrenin gen ifadesini değiştirmesidir. Esrarın da epigenetik değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir. Esrar kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının kanlarından elde edilen DNA örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, esrar kullanan hastalarda, glutamaterjik sinapslar gibi çeşitli biyolojik yollarda görev alan bazı



gen bölgelerinde metilasyon olduğu gözlenmiştir (Le Hellard ve ark. 2020). Ayrıca esrar kullanan ergenlerde sinaptik işlevler ve hücre iskeletiyle ilişkili olan Pacsin1, Clu ve Snap25 gibi şizofreni ve duygudurum bozukluklarında rol oynadığı düşünülen genlerde ve KMT2A gibi yeni nöron yapımı ve PFK'de sinaptik plastiklekte rol oynayan genlerde epigenetik değişiklikler bildirilmiştir (Wang ve ark. 2015, Pouget ve ark. 2016, Hurd ve ark. 2019, Miller ve ark. 2019, Ellis ve ark. 2021).

## SONUÇ

Esrar kullanımının psikoz gelişimi riskini artırdığına dair pek çok kanıt vardır. Bu risk artışının özellikle genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde olduğu, fetal dönem ya da ergenlik gibi nöral gelişimin kritik dönemlerinde maruz kalanlarda risk artışının daha belirgin olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Esrarın, endokannabinoid sistem üzerinden glutamat ve dopamin gibi nörotransmitter sistemlerini, ergenlik döneminde sinaptik budanma gibi fizyolojik süreçleri etkilediği, bazı beyin bölgeleri arasında bağlantısalılıkları değiştirdiğine dair prelinik çalışmalar, görüntüleme çalışmaları ve nörofizyolojik çalışmalar esrarın psikozla ilişkisine dair çeşitli kanıtlar sunmaktadır.

Esrar kullanımı ve psikoz gelişimi arasındaki ilişkinin, rol oynayan nörobiyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması hem hastalıkların daha iyi anlaşılmasına hem de uygun önleme ve tedavi etme stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Okul çağı ve ergenlik döneminin esrar kullanmaya başlama açısından riskli ve esrarın etkilerine daha duyarlı olunan bir dönem olması, özellikle bu gruplarda önleyici yaklaşımların geliştirilmesine yol açmıştır. İçeriğinde madde kullanımı ile ilgili bilgilendirme, beceri ve dayanıklılık eğitimi gibi başlıklar yer alan Amerika Birleşik Devletleri'nde ALERT (*Adolescent Learning Experiences Resistance Training*) ve DARE (*Drug Abuse Resistance Education*) projeleri, Avrupa'da EU-Dap (*European Drug Addiction Prevention Trial*) bu yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Kolliakou ve ark. 2012). Ayrıca esrarın klinik olarak yüksek riskli gruplarda psikoz gelişimi için risk etkeni olması, psikotik bozulduğu olan kişilerde nüks riskini artırması ve prognozu kötüleştirilmesi gibi nedenlerle, bu gruplarda esrar kullanımının önlenmesi ya da en aza indirilmesi önemli bir koruyucu yaklaşımdır. Klinikte rutin olarak esrar kullanımının sorgulanması, esrarın zararlı etkilerine dair hastaların bilgilendirilmesi ve gerektiği durumlarda uygun tedavilerin düzenlenmesi ve bunlara ek olarak genel topluma yönelik bilgilendirmeler, esrar kullanımının zararlarını azaltmakta faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

Ahmed S, Roth RM, Stanciu CN ve ark. (2021, Temmuz 23) The impact of THC and CBD in schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry* 12: 694394. 20 Aralık 2021'de [http:// https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.694394/full](http://https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.694394/full) adresinden indirildi.

- Akvardar Y, Tumuklu M, Akdede BB ve ark. (2004) Substance use among patients with schizophrenia in a university hospital. *Bull Clin Psychopharmacol* 14: 191-7.
- Albaugh MD, Ottino-Gonzalez J, Sidwell A ve ark. (2021) Association of cannabis use during adolescence with neurodevelopment. *JAMA Psychiatry* 78: 1-11.
- Aldemir E (2022) Esrar ve Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu Tedavi ve İzlemi. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Tedavi ve İzlem Klinik Protokolü, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 1. Baskı, Evren C, Karadağ F (ed), Ankara, s. 69-80.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2013) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2018.
- Amoretti S, Verdolini N, Varo C ve ark. (2022) Is the effect of cognitive reserve in longitudinal outcomes in first-episode psychoses dependent on the use of cannabis? *J Affect Dis* 302: 83-93.
- Andersen SL, Dumont NL, Teicher MH (1997) Developmental differences in dopamine synthesis inhibition by (+/-)-7-OH-DPAT. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 356: 173-81.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R ve ark. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325: 1212-13.
- Ballinger MD, Saito A, Abazyan B ve ark. (2015) Adolescent cannabis exposure interacts with mutant DISC1 to produce impaired adult emotional memory. *Neurobiol Dis* 82: 176-84.
- Bara A, Manduca A, Bernabeu A ve ark. (2018) Sex-dependent effects of in utero cannabinoid exposure on cortical function. *Elife* 7: e36234.
- Binbay T, Drukker M, Elbi H ve ark. (2012) Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. *Schizophr Bull* 38: 992-1002.
- Blakemore SJ (2008) Development of the social brain during adolescence. *Q J Exp Psychol (Hove)* 61: 40-9.
- Blest-Hopley G, Colizzi M, Giampietro V ve ark. (2020) Is the adolescent brain at greater vulnerability to the effects of cannabis? A narrative review of the evidence. *Front Psychiatry* 11: 859.
- Blest-Hopley G, Giampietro V, Bhattacharyya S (2018) Residual effects of cannabis use in adolescent and adult brains- A meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 88: 26-41.
- Blest-Hopley G, Giampietro V, Bhattacharyya S (2019) Regular cannabis use is associated with altered activation of central executive and default mode networks even after prolonged abstinence in adolescent users: results from a complementary meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 96: 45-55.
- Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF ve ark. (2019) The neuropsychopharmacology of cannabis: a review of human imaging studies. *Pharmacol Ther* 195: 132-61.
- Boks MP, He Y, Schubart CD ve ark. (2020) Cannabinoids and psychotic symptoms: A potential role for a genetic variant in the P2X purinoceptor 7 (P2RX7) gene. *Brain Behav Immun* 88: 573-81.
- Bossong MG, Niesink AJ (2010) Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis induced schizophrenia. *Prog Neurobiol* 92: 370-85.
- Breivogel CS, Wells JR, Jonas A ve ark. (2020) Comparison of the neurotoxic and seizure-inducing effects of synthetic and endogenous cannabinoids with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Cannabis Cannabinoid Res* 5: 32-41.
- Campbell VA (2001) Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis of cultured cortical neurones is associated with cytochrome c release and caspase-3 activation. *Neuropharmacology* 40: 702-9.
- Chevalyere V, Takahashi KA, Castillo PE (2006) Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci* 29: 37-76.
- Churchwell JC, Lopez-Larson M, Yurgelun-Todd DA (2010) Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users. *Front Psychol* 1: 225.
- Collip D, Myin-Germeys I, van Os J (2008) Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 34: 220-5.

- Crocker CE, Tibbo PG (2015) Cannabis and the maturing brain: role in psychosis development. *Clin Pharmacol Ther* 97: 545-7.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S ve ark. (2005) Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 57: 594-608.
- Dalton VS, Long LE, Weickert CS ve ark. (2011) Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 36: 1620-30.
- Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP ve ark. (2019) The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 6: 427-36.
- Di Nieri JA, Wang X, Szutorisz H ve ark. (2011) Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biol Psychiatry* 70: 763-9.
- Ellis RJ, Bara A, Vargas CA ve ark. (2021) Prenatal  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol exposure in males leads to motivational disturbances related to striatal epigenetic dysregulation. *Biol Psychiatry* 92: 127-38.
- Enez Darçın A (2021) Maddeye bağlı ya da bağımsız psikiyatrik bozukluk eş tanısı varlığında tedavi ve izlem. *Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Tedavi ve İzlem Klinik Protokolü, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü*, 1. Baskı, Evren C, Karadağ F (ed), Ankara, s. 128-65.
- Fakhoury M (2017) Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of schizophrenia. *Mol Neurobiol* 54: 768-78.
- Fernandez-Ruiz J, Gomez M, Hernandez M (2004) Cannabinoids and gene expression during brain development. *Neurotox Res* 6: 389-401.
- Frau R, Miczan V, Traccis F ve ark. (2019) Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone. *Nat Neurosci* 22: 1975-85.
- French L, Gray C, Leonard G ve ark. (2015) Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia and brain maturation in adolescence. *JAMA Psychiatry* 72: 1002-11.
- Fried PA, Smith AM (2001) A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure: an emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 23: 1-11.
- Gage SH, Jones HJ, Burgess S ve ark. (2017) Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychol Med* 47: 971-80.
- Gahr M, Ziller J, Keller F ve ark. (2022) Incidence of inpatient cases with mental disorders due to use of cannabinoids in Germany: a nationwide evaluation. *Eur J Public Health* 32: 239-45.
- Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes ML ve ark. (2000) Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 6: 313-9.
- Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW ve ark. (2004) Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 29: 2108-14.
- Goonawardena AV, Riedel G, Hampson RE (2011) Cannabinoids alter spontaneous firing, bursting, and cell synchrony of hippocampal principal cells. *Hippocampus* 21: 520-31.
- Guloksuz S, Pries LK, Delespaul P ve ark. (2019) Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry* 18: 173-82.
- Hajos M, Hoffmann WE, Kocsis B (2008) Activation of cannabinoid-1 receptors disrupts sensory gating and neuronal oscillation: relevance to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 63: 1075-83.
- Han J, Kesner P, Metna-Laurent M ve ark. (2012) Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell* 148: 1039-50.
- Harkany T, Guzmán M, Galve-Roperh I ve ark. (2007) The emerging functions of endocannabinoid signalling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci* 28: 8392.
- Hjorthoj C, Posselt CM, Nordentoft M (2021) Development over time of the population-attributable risk fraction for cannabis use disorder in schizophrenia in Denmark. *JAMA Psychiatry* 78: 1012-9.
- Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV ve ark. (2019) Cannabis and the developing brain: insights into its long-lasting effects. *J Neurosci* 39: 8250-8.
- Jager G, Ramsey NF (2008) Long-term consequences of adolescent cannabis exposure on the development of cognition, brain structure and function: an overview of animal and human research. *Curr Drug Abuse Rev* 1: 114-23.
- Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 13-23.
- Kejser Starzer MS, Nordentoft M, Hiorthoi C (2018) Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 175: 343-50.
- Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J ve ark. (2019) Prediction of onset of substance-induced psychotic disorder and its progression to schizophrenia in a Swedish national sample. *Am J Psychiatry* 176: 711-9.
- Khantzian EJ (1997) The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 4: 231-44.
- Kırlı U, Binbay T, Alptekin K ve ark. (2021) The Relationship between alcohol-cannabis use and stressful events with the development of incident clinical psychosis in a community-based prospective cohort. *Turk Psikiyatri Derg* 32: 235-45.
- Kline ER, Ferrara M, Li F ve ark. (2022) Timing of cannabis exposure relative to prodrome and psychosis onset in a community-based first episode psychosis sample. *J Psychiatr Res* 147: 248-53.
- Kolliakou A, Fusar-Poli P, Atakan Z (2012) Cannabis abuse and vulnerability to psychosis: targeting preventive services. *Curr Pharm Des* 18: 542-9.
- Kolliakou A, Joseph C, Ismail K ve ark. (2011) Why do patients with psychosis use cannabis and are they ready to change their use? *Int J Dev Neurosci* 29: 335-46.
- Ksir C, Hart CL (2016) Cannabis and psychosis: a critical overview of the relationship. *Curr Psychiatry Rep* 18: 12.
- Kucerova J, Tabiova K, Drago F ve ark. (2014) Therapeutic potential of cannabinoids in schizophrenia. *Recent Pat CNS Drug Discov* 9: 13-25.
- Kumar P, Kumar Mahato D, Kamle M ve ark. (2021) Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of Cannabis sativa L.: An overview. *Phytother Res* 35: 6010-29.
- Kumra S, Robinson P, Tambyraja R ve ark. (2012) Parietal lobe volume deficits in adolescents with schizophrenia and adolescents with cannabis use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51: 171-80.
- Le Hellard S, Stavrum AK, Lagerberg TV ve ark. (2020) Epigenetic Differences in Patients With Psychosis Using Cannabis and After Discontinuation. *Biological Psychiatry* 87: 283.
- Livne O, Shmulewitz D, Sarvet AL ve ark. (2022) Association of cannabis use-related predictor variables and self-reported psychotic disorders: U.S. adults, 2001-2001 and 2012-2013. *Am J Psychiatry* 179: 36-45.
- Maldonado R, Torrens M (2020) Cannabis research: Risks of recreational use and potential medical applications. *Eur Neuropsychopharmacol* 36: 167-8.
- Mane A, Berge D, Penzol MJ ve ark. (2017) Cannabis use, COMT, BDNF and age of first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 250: 38-43.
- Marco EM, Garcia-Gutierrez MS, Bermudez-Silvia FJ ve ark. (2011) Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. *Front Behav Neurosci* 5: 63.
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM ve ark. (2016) Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 42: 1262-9.
- Miller ML, Chadwick B, Dickstein DL ve ark. (2019) Adolescent exposure to delta(9)-tetrahydrocannabinol alters the transcriptional trajectory and dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons. *Mol Psychiatry* 24: 588-600.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A ve ark. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370: 319-28.
- Newell KA, Deng C, Huang XF (2006) Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res* 172: 556-60.

- Niemi-Pynttari JA, Sund R, Putkonen H ve ark. (2013) Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry* 74: 94-9.
- O'Grady MA, Iverson MG, Suleiman AO ve ark. (2022, Mayıs 4) Is legalization of recreational cannabis associated with level of use and cannabis use disorder among youth in the United States? A rapid systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 10 Mayıs 2022'de <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-022-01994-9> adresinden indirildi.
- Oliver D, Reilly TJ, Baccaredda Boy O ve ark. (2020) What causes the onset of psychosis in individuals at clinical high risk? A meta-analysis of risk and protective factors. *Schizophr Bull* 46: 110-20.
- Öztürk Sarıkaya Ö (2019) *Esrar: Tüm Zamanların En Çok Tercih Edileni. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Temel Başvuru Kitabı*. 1. Baskı, Evren C (Ed), Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, s. 349-59.
- Pardo M, Matali JL, Sivoli J ve ark. (2021) Early onset psychosis and cannabis use: Prevalence, clinical presentation and influence of daily use. *Asian J Psychiatr* 62: 1022714.
- Patzke C, Dai J, Brockmann MM ve ark. (2021) Cannabinoid receptor activation acutely increases synaptic vesicle numbers by activating synapsins in human synapses. *Mol Psychiatry* 26: 6253-68.
- Pouget JG, Goncalves VF, Spain SL ve ark. (2016) Genome-wide association studies suggest limited immune gene enrichment in schizophrenia compared to 5 autoimmune diseases. *Schizophr Bull* 42: 1176-84.
- Ranganathan M, Cortes-Briones J, Radhakrishnan R ve ark. (2016) Reduced brain cannabinoid receptor availability in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 79: 997-1005.
- Raver SM, Haughwout SP, Keller A (2013) Adolescent cannabinoid exposure permanently suppresses cortical oscillations in adult mice. *Neuropsychopharmacology* 38: 2338-47.
- Renard J, Krebs MO, Le Pen G ve ark. (2014) Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology. *Front Neurosci* 8: 361.
- Robertson K, Thyne M (2021) Legalization of recreational cannabis: Facilitators and barriers to switching from an illegal to a legal source. *Prev Med Rep* 24: 101639.
- Rubino T, Prini P, Piscitelli F ve ark. (2015) Adolescent exposure to THC in female rats disrupts developmental changes in the prefrontal cortex. *Neurobiol Dis* 73: 60-9.
- Scallet AC (1991) Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav* 40: 671-6.
- Schoeler T, Petros N, Di Forti M ve ark. (2016) Effects of continuation, frequency, and type of cannabis use on relapse in the first 2 years after onset of psychosis: an observational study. *Lancet Psychiatry* 3: 947-53.
- Seillier A, Advani T, Cassano T ve ark. (2010) Inhibition of fatty-acid amide hydrolase and CB1 receptor antagonism differentially affect behavioural responses in normal and PCP-treated rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 373-86.
- Shen M, Thayer SA (1998) Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity. *Mol Pharmacol* 54: 459-62.
- Shrivastava A, Johnston M, Terpstra K ve ark. (2014) Cannabis and psychosis: Neurobiology. *Indian J Psychiatry* 56: 8-16.
- Sideli L, Quigley H, La Cascia C ve ark. (2020) Cannabis use and the risk for psychosis and affective disorders. *J Dual Diagn* 16: 22-42.
- Sideli L, Trotta G, Spinazzola E ve ark. (2021) Adverse effects of heavy cannabis use: even plants can harm the brain. *Pain* 162 (Suppl. 1): 97-104.
- Skosnik PD, Cortes-Briones J, Hajos M (2016) It's all in the rhythm: the role of cannabinoids in neural oscillations and psychosis. *Biol Psychiatry* 79: 568-77.
- Skosnik PD, D'Souza DC, Steinmetz AB ve ark. (2012) The effect of chronic cannabinoids on broadband EEG neural oscillations in humans. *Neuropsychopharmacology* 37: 2184-93.
- Söyler HÇ, Aldemir EÖ, Altuntoprak AE (2022) Esrar ve sentetik kannabinoidler nörobilişsel işlevleri nasıl etkiler? *Türk Psikiyatri Derg* 33: 233-47.
- Spechler PA, Orr CA, Chaarani B ve ark. (2015) Cannabis use in early adolescence: Evidence of amygdala hypersensitivity to signals of threat. *Dev Cogn Neurosci* 16: 63-70.
- Stella N, Schweitzer B, Piomelli D (1997) A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 388: 773-8.
- United Nations Office on Drugs Crime (2019) *World Drug Report, Booklet 1*, Boyle J, Gibbons J (ed), United Nations publication, s. 7-53.
- Vaessen TS], de Jong L, Schafer AT ve ark. (2018) The interaction between cannabis use and the Val158 Met polymorphism of the COMT gene in psychosis: A trans diagnostic meta-analysis. *PLoS One* 13: e0192658.
- van Os J, Bak M, Hanssen M ve ark. (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 156: 319-27.
- van Os J, Pries LK, ten Have M ve ark. (2021) Schizophrenia and the environment: Within-person analyses may be required to yield evidence of unconfounded and causal association- The example of cannabis and psychosis. *Schizophr Bull* 47: 594-603.
- Van Waes V, Beverley JA, Siman H ve ark. (2012) CB1 cannabinoid receptor expression in the striatum: association with corticostriatal circuits and developmental regulation. *Front Pharmacol* 3: 21.
- Vigano D, Guidali C, Petrosino S ve ark. (2009) Involvement of the endocannabinoid system in phencyclidine-induced cognitive deficits modelling schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 599-614.
- Volk DW, Eggen SM, Horti AG ve ark. (2014) Reciprocal alterations in cortical cannabinoid receptor 1 binding relative to protein immunoreactivity and transcript levels in schizophrenia. *Schizophr Res* 159:124-9.
- Volkow ND, Baler RD, Compton M ve ark. (2014) Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 370: 2219-27.
- Volkow ND, Swanson JM, Ewins AE ve ark. (2016) Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry* 73: 292-7.
- Wainberg M, Jacobs GR, di Forti M ve ark. (2021) Cannabis, schizophrenia genetic risk, and psychotic experiences: a cross-sectional study of 109,308 participants from the UK Biobank. *Transl Psychiatry* 11: 211.
- Wang Q, Wang Y, Ji W ve ark. (2015) SNAP25 is associated with schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *J Clin Psychiatry* 76: 76-82.
- Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V ve ark. (2004) In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. *Biol Psychiatry* 56: 909-15.
- Wilson L, Szigeri A, Kearney A ve ark. (2018) Clinical characteristics of primary psychotic disorders with concurrent substance abuse and substance-induced psychotic disorders: A systematic review. *Schizophr Res* 197: 78-86.
- Wright AC, Cather C, Farabaugh A ve ark. (2021) Relationship between cannabis use and psychotic experiences in college students. *Schizophr Res* 231: 198-204.
- Zalesky A, Solowij N, Yücel M ve ark. (2012) Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain* 135: 2245-55.
- Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF (2004) Selective antagonist [3H] SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 355-60.