

# İlk Atak Akut Psikotik Hastalarda Kannabis Kullanımının Klinik Etkileri

## Clinical Effects of Cannabis Use in First-Episode Acute Psychotic Patients

Burak AKDÖNER<sup>1</sup>, Umut BAKLACI<sup>2</sup>, Özlem KUMAN TUNÇEL<sup>3</sup>, Ebru ALDEMİR<sup>4</sup>, Hayriye ELBİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Kliniği, Lefkoşa, KKTC

<sup>2</sup>Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Manisa, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>İzmir Tınaztepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Kannabis, dünyada en yaygın kullanılan yasa dışı psikoaktif maddedir. Literatürde, kannabis kullanan kişilerdeki psikotik bozukluk ile kannabis kullanmayan kişilerdeki psikotik bozukluk arasındaki klinik farklılıkları inceleyen çalışmaların sayısının yetersiz olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada kannabis kullanımının psikotik belirtiler üzerine etkilerinin ve kannabis kullanan ve kullanmayan grup arasındaki bilişsel işlevler açısından olası farkların incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** İlk atak psikotik bozukluk hastaları, kannabis kullananlar ve kannabis kullanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar kendi arasında sosyodemografik faktörler, psikotik belirtiler, bilişsel işlevler ve çocukluk çağı travmaları açısından karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalar psikotik belirtiler açısından tedavi öncesinde ve sonrasında olmak üzere iki defa değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya kannabis kullanan 18, kullanmayan 20 kişi olacak

şekilde toplamda 38 ilk atak psikotik bozukluk hastası katıldı. Ailede madde kullanım öyküsü ve yalnız yaşama, kannabis kullanan grupta daha yüksek oranda saptandı. Negatif psikotik belirtiler kannabis kullanmayan grupta daha yüksek oranda saptandı. Tedavi sonrasında negatif psikotik belirtilerdeki değişim kannabis kullanmayan grupta daha fazlaydı. Kannabis kullanımı ile Stroop test puanları arasında anlamlı ilişki saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızdan edindiğimiz bulgular, psikotik bozukluğun kannabis kullanımı olan ve olmayan gruplarda farklı özellikler gösterebileceğine işaret etmektedir. Bu iki klinik durum arasında fenomenolojik farklılıklar olabileceği ve önleyici çalışmaların, farklı tedavi planlamalarının, hastaların iyilik halinin sağlanması ve sürdürülmesi açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Bağımlılık, bilişsel işlev, kannabis, madde, psikoz

### ABSTRACT

**Introduction:** Cannabis is the most widely used illegal psychoactive substance worldwide. Although there are clinical studies examining the differences between psychotic symptoms emerging after cannabis use and non-cannabis-related psychotic symptoms, data are limited in the scientific literature. We aimed to investigate the effects of cannabis use on psychotic symptoms and compare the cognitive function differences between the cannabis-user and non-user groups.

**Methods:** First-episode psychotic patients were included in the study and divided into two groups based on cannabis use. Participants with cannabis use and without cannabis use were compared in terms of socio-demographic factors, psychotic symptoms, cognitive functions, and childhood trauma. All patients were assessed twice, during recruitment and after treatment for psychotic symptoms.

**Results:** A total of 38 patients comprising of 18 patients with a history of cannabis use and 20 patients without a history of cannabis use were included. There were significant correlations between cannabis use, and living apart from family and family history of substance abuse. Negative psychotic symptoms were higher in the non-user group. The negative psychotic symptoms improved more significantly after treatment in the non-user group. There was a significant correlation between cannabis use and Stroop Color-Word Test scores.

**Conclusion:** Our results give us a chance to argue that psychosis has different features in people with and without a history of cannabis use. These two phenomena could differ in many ways, so different prevention strategies and treatment options should be considered.

**Keywords:** Addiction, cannabis, cognitive functions, psychosis, substance

**Cite this article as:** Akdöner B, Baklacı U, Kuman Tunçel Ö, Aldemir E, Elbi H. İlk Atak Akut Psikotik Hastalarda Kannabis Kullanımının Klinik Etkileri. Arch Neuropsychiatry 2023;60:363–369.

### GİRİŞ

Kannabis, Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi'nin 2018 yılında açıkladığı verilere göre dünyada en sık kullanılan yasa dışı psikoaktif maddedir. Son bir yıl içinde 192 milyon insanın en az bir defa kannabis kullandığı bildirilmektedir (1). Kannabisin son yıllardaki yaygın yasallaşma sürecinin de bu oranları artıracağı tahmin edilmektedir. Düzenli kannabis kullanımının, psikotik semptomların gelişme riskini artırdığını, özellikle adolesan dönemde kannabis kullanımının psikoz için artmış risk ile ilişkili

olduğunu ve aynı zamanda psikozun daha erken başlamasına neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (2).

Kannabis kullanan kişilerde gelişen psikotik bozuklukta, perseküsyon sanrılarının, depresif semptomların ve anksiyetenin daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Ayrıca, kannabis kullanan kişilerde negatif psikotik belirtilerin kullanmayanlara kıyasla daha az olduğuna ilişkin kanıtlar

## Öne Çıkan Noktalar

- Kannabis kullanımı olmayan grupta negatif belirtiler daha belirgindi.
- Kannabis kullanan grupta bilişsel işlevler kısmen daha iyiydi.
- İki grup arasında pozitif psikotik belirtiler açısından anlamlı fark saptanmadı.

mevcuttur (3). Kannabis kullanımına bağlı psikotik bozukluk gelişen kişilerin, diğer psikotik bozukluk hastalarıyla karşılaştırıldıklarında sözel öğrenme, bellek, sosyal kognisyon ve işlem hızı gibi bilişsel alanlarda daha iyi performans gösterdikleri saptanmıştır (4). Öte yandan, kronik kannabis kullanan kişilerde bilişsel işlevlerde uzun dönemde gerileme olduğu gösterilmiştir. Bir nörogörüntüleme çalışmasında, kronik kannabis kullanımının hipokampus ve amigdala hacimlerinde azalma ile ilişkili bulunduğu saptanmıştır (5).

Çocukluk çağı travmasının hem madde kullanımı hem de psikoz için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yakın geçmişte yapılan bir gözden geçirme çalışmasında, çocukluk çağı travmasına maruz kalan psikotik bozukluk hastalarının semptomlarının daha erken başladığı, prognozun ve klinik gidişin daha kötü olduğu saptanmıştır. Bununla beraber, çocukluk çağı travmasına maruz kalan kişilerde kannabis kullanımı psikotik bozukluk için riski dört kat artırmaktadır (6). Çocukluk çağı travmasının psikotik bozukluk için bir yakınlık yaratabileceği, kannabis kullanımının da rahatsızlığın başlamasında tetikleyici bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Literatürde, kannabis kullanım öyküsü olan kişilerde, psikotik bozukluğun klinik görünüm ve prognoz olarak farklılık gösterdiğini işaret eden veriler mevcuttur. Kannabis kullanan kişilerin bilişsel işlevlerinin daha az etkilenmiş olduğunu gösteren kısıtlı miktarda çalışma vardır (7). Yapılan birçok çalışma, çoklu madde kullanımı olan kişiler ile yapılmıştır (8-10). Ayrıca, hiç antipsikotik kullanmamış kişilerde yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada, ilk atak psikotik bozukluk hastalarında kannabis kullanan ve kullanmayanlar arasında psikotik belirtiler, tedavi yanıtları ve bilişsel işlevler açısından olası farkları incelemeyi amaçladık. Bilişsel işlevlerin incelenmesi, psikotik atağın tedavi edilmesi sonrasında yapıldı. Ayrıca, çocukluk çağı travmasının, kannabis kullanımı ve psikotik belirtilerle olan ilişkisini incelemeye çalıştık. Hipotezlerimizden birincisi, kannabis kullanan grupta, pozitif psikotik belirtilerin daha şiddetli, negatif belirtilerin ise daha az şiddetli olacağı yönündeydi. İkinci hipotezimiz ise kannabis kullanan grubun, kullanmayan gruba göre bilişsel testlerde daha iyi performans göstereceğiydi.

## YÖNTEM

### Katılımcılar

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No: 19-9,1T/46, Onay Tarihi: 8/09/2019) ve çalışmamız etik standartlar açısından 1975'te belirlenip 2008'de revize edilen Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır. Tüm katılımcıların, çalışma konusunda bilgilendirilmeleri sonrasında yazılı onamları alınmıştır. Ege Üniversitesi Psikiyatri Polikliniği ya da Ege Üniversitesi Acil Servise psikotik semptomlar ile başvuran ve çalışmaya alım kriterlerini karşılayan katılımcılar Aralık 2019 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında ardışık olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Psikotik belirtilerin tanımı DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşmeye (SCID-5) göre belirlenmiştir.

Çalışmaya alım kriterleri: 1) 18-40 yaş arasında olmak 2) geçtiğimiz bir ay içerisinde psikotik bir semptom yaşamış olmak 3) bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek idi. Dışlama kriterleri ise: 1) kannabis dışındaki herhangi bir maddenin düzenli kullanılması 2) mental retardasyonun olması 3) bilişsel işlevleri etkileyebilecek tıbbi hastalığın olması 4) bir aydan uzun süredir devam eden psikotik semptomların olması 5) psikotik semptomların eşlik ettiği psikiyatrik hastalık öyküsünün olması idi. Çalışmaya alınan katılımcılar kannabis kullanımına göre iki gruba ayrıldı. Kannabis kullanımı hakkındaki bilgi, katılımcının kendisinden ve yakınlarından beyana dayalı olarak alındı. En az ayda bir defa kannabis kullanımı olan katılımcılar, kannabis kullanan gruba alındı. Kannabis kullanım öyküsü olmayan katılımcılar, kannabis kullanmayan gruba alındı.

### Klinik Değerlendirme

Katılımcıların psikiyatrik değerlendirmeleri ve tanısal görüşmeleri SCID-5 kullanılarak yapıldı. Sosyodemografik veriler, aile öyküleri, psikiyatrik geçmişleri konusunda bilgi almak amacıyla olgu rapor formları oluşturuldu. İlk görüşme sırasında, psikotik bulguların değerlendirilmesi için Pozitif Bulguları Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Bulguları Değerlendirme Ölçeği (SANS) uygulandı. SAPS "Halusinasyonlar", "Sanrılar", "Garip Davranışlar" ve "Pozitif Formal Düşünce Bozukluğu" olmak üzere dört alt ölçekten oluşurken, SANS "Affektif Düzleşme", "Aloji", "Sosyal İzolasyon ve Anhedoni", "Enerji ve İstekte Azalma" ile "Dikkat" olmak üzere beş alt ölçekten oluşmaktadır. İki ölçekte de yüksek puanlar, psikotik semptomların şiddetinin yüksek olduğunu göstermektedir. Madde kullanım özelliklerini değerlendirmek amacıyla Madde Kullanım Bozukluklarını Belirleme Ölçeği (DUDIT) uygulanmıştır. DUDIT, 11 maddeden oluşan, 0 ile 44 arasında puanlanan, 10 puan ve üstünde puan alınmasının, madde kötüye kullanımını işaret ettiği bir ölçektir. İlk görüşmeden sonra hastaneye yatırılarak tedavi edilen katılımcıların taburculukları sırasında, ayaktan tedavi edilenlerin ise ilk görüşmeden bir ay sonra ikinci görüşmeleri yapıldı. İkinci görüşmede SAPS ve SANS ölçekleri tekrar uygulandı. Ayrıca bu görüşmede, çocukluk çağı travmalarını değerlendirmek amacıyla Çocukluk Çağı Travmalarını Değerlendirme Ölçeği (CTQ) uygulandı. Uygulanan ölçeklerin hepsinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (11-18).

### Nöropsikolojik Değerlendirme

İlk görüşmeden sonra hastaneye yatırılarak tedavi edilen katılımcıların taburculukları sırasında, ayaktan tedavi edilenlerin ise ilk görüşmeden bir ay sonrasında yapılan ikinci görüşme sırasında, bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla, İz Sürme Testi A ve B, Stroop Renk ve Kelime Okuma Testi ve Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi uygulandı. İz Sürme Testi A ve B çalışma belleği, görsel tarama ve planlama gibi yönetici işlevleri ölçmekte kullanılan bir testtir. Stroop Testi seçici dikkati ve işlem hızını ölçmek için oluşturulmuş bir testtir. Rey İşitsel-Sözel Öğrenme Testi ise sözel öğrenmeyi; anlık ve gecikmeli serbest hatırlama, tanıma türü hatırlama, geriye ve ileri doğru bozucu etki olarak ölçmektedir. Uygulanan bütün testlerin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (19-24).

### İstatistiksel Analiz

Toplanan tüm veriler Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 25 ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerden normal dağılım olup olmadığının tespiti için Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık ya da minimum-maksimum değerleri ile tanımlanmıştır. Niceliksel verileri karşılaştırırken gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla normal dağılım gösterenler için Student t testi; normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon analizi ile,

normal dağılım göstermeyenlerde Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Kovaryansların değişkenler arasındaki ilişki üzerindeki etkisini kontrol etmek için ANCOVA uygulanmıştır. Çalışmadaki bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet, aile öyküsü, madde kullanım özelliklerini gösteren DUDIT puanı, çocukluk çağı travma ölçeğinin puanı; bağımlı değişkenler ise hastalık şiddetini gösteren, SAPS ve SANS puanları ile nörokognitif işlevleri ölçen Stroop test puanı, işitsel-sözel öğrenme test puanı, iz sürme test puanı olarak belirlenmiştir.  $p < 0,05$  olması halinde sonuçlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir. Örneklem büyüklüğünü saptamak için yapılan apriori güç analizinde etki büyüklüğü  $f = 0,8$ ;  $\alpha = 0,05$  ve güç  $(1 - \beta) = 0,8$  olarak alındığında her grup için 20'şer kişi, toplamda 40 kişinin dâhil edilmesi gerektiği saptanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya 46 katılımcı dâhil edilmiştir. Ancak sekiz katılımcı (kannabis kullanan gruptan altı, cannabis kullanmayan gruptan iki), ikinci görüşmeye gelmemeleri nedeniyle, çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuçta örneklemimiz, cannabis kullanan grupta 18 ve cannabis kullanmayan grupta 20 kişi olmak üzere toplam 38 katılımcıdan oluşmuştur. Örneklem sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Cannabis kullanım özellikleri ise Tablo 2'de özetlenmiştir. Cannabis kullanan grubun ortalama DUDIT puanı  $21,78 \pm 9,48$  (minimum: 8 ve maksimum: 37) olarak saptanmıştır.

Kannabis kullanan grupta, 14 (%71,5) katılımcıya "Kannabisin yol açtığı Psikoz Bozukluğu" ve dört (%28,5) katılımcıya "psikotik özellikli manik epizot ile başlayan bipolar bozukluk" tanıları konmuştur. Komorbid tanıları açısından bakıldığında, dört (%28,5) katılımcıda "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu", üç (%21,4) katılımcıda "Alkol Kullanım Bozukluğu" ve bir (%7,1) katılımcıda "Motor Tik Bozukluğu" olduğu saptanmıştır. Cannabis kullanmayan grupta 15 (%75) katılımcı "Kısa Psikotik Bozukluk", üç (%15) katılımcı "Psikotik özellikli manik epizot

**Tablo 2.** Cannabis kullanan grubun cannabis kullanım özellikleri

Değişkenler		n (%)
Kullanım sıklığı	Ayda bir	2 (%11,1)
	Haftada bir	4 (%22,2)
	Haftada birden fazla	5 (%27,7)
	Günlük kullanım	7 (%38,8)
Kullanım miktarı (ayda)	1-2	2 (%11,1)
	3-4	4 (%22,2)
	5-6	5 (%27,7)
	>7	7 (%38,8)
Adolesan çağda kullanım	Evet	14 (%77)
	Hayır	4 (%23)
Ailede cannabis kullanım öyküsü	Evet	5 (%27)
	Hayır	13 (%73)
Alkol kullanımı	Evet	18 (%100)
	Hayır	0 (%0)
Sigara kullanımı	Evet	17 (%94,4)
	Hayır	1 (%5,6)

ile başlayan Bipolar Bozukluk" ve iki (%10) katılımcı "Psikotik özellikli depresif bozukluk" tanıları almıştır. Bu gruptaki komorbid tanıları değerlendirildiğinde dört (%20) katılımcıda "Obsesif-Kompulsif Bozukluk" ve üç (%15) katılımcıda "Otizm Spektrum Bozukluğu" tanıları saptanmıştır.

## Gruplar Arası Psikotik Bulguların Değerlendirilmesi

Kannabis kullanan ve kullanmayan grupların ilk ve ikinci görüşmelerinde uygulanan SAPS puanları karşılaştırıldığında, ikinci görüşme sırasındaki Pozitif Formal Düşünce Bozukluğu alt ölçeği ( $p = 0,034$ ,  $u = 110,50$ )

**Tablo 1.** Sosyodemografik veriler ve klinik özellikler

Sosyodemografik ve klinik özellikler		Kannabis kullanan grup (n=18)	Kannabis kullanmayan grup (n=20)	İstatistik
Yaş, ortanca (ÇAA) <sup>1</sup>		23,5 (11,25)	24 (12)	$p = 0,803$ $u = 171,50$
Cinsiyet, n (%) <sup>2</sup>	Erkek	13 (%72,2)	11 (%55)	$p = 0,272$ $\chi^2 = 1,208$
	Kadın	5 (%28,8)	9 (%45)	
Medeni durum n (%) <sup>3</sup>	Evli	2 (%11,2)	7 (%35)	$p = 0,130$
	Bekar	16 (%88,8)	13 (%65)	
Eğitim durumu, n (%) <sup>3</sup>	İlkokul	0 (%0)	2 (%10)	$p = 0,464$
	Ortaokul	5 (%27,7)	3 (%15)	
	Lise terk	3 (%16,7)	2 (%10)	
	Lise mezunu	3 (%16,7)	7 (%35)	
	Üniversite	7 (%38,9)	6 (%30)	
Meslek, n (%) <sup>3</sup>	Çalışmıyor	7 (%38,9)	10 (%50)	$p = 0,691$
	Öğrenci	3 (%16,7)	4 (%20)	
	Çalışıyor	8 (%44,4)	6 (%30)	
Komorbid psikiyatrik hastalık, n (%) <sup>2</sup>	Evet	12 (%66,6)	7 (%35)	$p = 0,051$ $\chi^2 = 3,80$
	Hayır	6 (%33,3)	13 (%65)	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, n (%) <sup>2</sup>	Evet	9 (%50)	13 (%65)	$p = 0,350$ $\chi^2 = 0,874$
	Hayır	9 (%50)	7 (%35)	
Ailede madde kullanım öyküsü, n (%) <sup>3</sup>	Evet	5 (%27,8)	0 (%0)	<b><math>p = 0,017</math></b>
	Hayır	13 (%72,2)	20 (%100)	
Aile ile beraber yaşama, n (%) <sup>3</sup>	Evet	13 (%72,2)	20 (%100)	<b><math>p = 0,017</math></b>
	Hayır	5 (%27,8)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Mann-Whitney U, ortanca değer ve çeyrekler arası aralık verilmiştir.

<sup>2</sup>Ki-kare testi, p değeri verilmiştir.

<sup>3</sup>Fisher'in kesin olasılık testi, p değeri verilmiştir.

ÇAA: Çeyrekler arası aralık; n: Sayı.

**Table 3.** Örneklemin psikotik belirtilerinin değerlendirilmesi

	Kannabis kullanan grup (n=18)	Kullanmayan grup (n=20)	İstatistik
<b>İlk görüşme SAPS puanı</b>			
Varsanı <sup>1</sup>	13,72±8	12,10±8,77	p=0,557 t=-0,593
Sanrı <sup>1</sup>	21,50±8,12	20,30±5,53	p=0,595 t=-0,537
Garip Davranış <sup>1</sup>	5,50±3,22	5,45±2,70	p=0,959 t=-0,052
Pozitif Formal Düşünce Bozukluğu <sup>1</sup>	14,28±7,56	13,40±9,00	p=0,748 t=-0,323
Toplam <sup>1</sup>	54,44±19,15	51,10±21,1	p=0,610 t=-0,509
<b>İlk görüşme SANS puanı</b>			
Affektif Düzleşme <sup>2</sup>	4,00 (11,50)	13,00 (18,75)	<b>p=0,032</b> u=108,00
Aloji <sup>2</sup>	0,00 (5,00)	5,00 (12,25)	<b>p=0,030</b> u=108,00
Enerji ve İsteğin Azalması <sup>2</sup>	6,00 (4,00)	13,50 (8,75)	<b>p=0,002</b> u=74,50
Toplumsal Geri Çekilme ve Zevk Almama <sup>2</sup>	7,50 (9,50)	20,00 (10,00)	<b>p=0,001</b> u=59,50
Dikkat <sup>1</sup>	9,28±4,11	9,00±3,17	p=0,816 t=-0,234
Toplam <sup>1</sup>	31,94±13,16	58,35±23,78	<b>p=0,001</b> t=4,167
<b>İkinci görüşme SAPS puanı</b>			
Varsanı <sup>2</sup>	0,00 (8,00)	0,00 (5,00)	p=0,866 u=175,00
Sanrı <sup>2</sup>	4,00 (7,00)	5,00 (10,00)	p=0,550 u=160,00
Garip Davranış <sup>2</sup>	0,00 (1,00)	0,00 (2,00)	p=0,329 u=157,50
Pozitif Formal Düşünce Bozukluğu <sup>2</sup>	5,00 (7,00)	0,00 (4,00)	<b>p=0,034</b> u=110,50
Toplam <sup>2</sup>	10,50 (14,50)	6,00 (19,00)	p=0,418 u=152,50
<b>İkinci görüşme SANS puanı</b>			
Affektif Düzleşme <sup>2</sup>	5,00 (11,25)	6,00 (8,25)	p=0,62 t=0,499
Aloji <sup>2</sup>	0,00 (3,25)	2,00 (4,00)	p=0,176 u=136,00
Enerji ve İsteğin Azalması <sup>1</sup>	4,94±3,31	7,45±4,71	p=0,069 t=1,874
Toplumsal Geri Çekilme ve Zevk Almama <sup>1</sup>	7,67±5,12	13,71±6,61	<b>p=0,004</b> t=3,117
Dikkat <sup>2</sup>	1,50 (3,50)	3,00 (2,75)	p=0,095 u=126,00
Toplam <sup>1</sup>	22,06±12,60	35,05±19,65	<b>p=0,022</b> t=2,395

<sup>1</sup>Bağımsız gruplarda t testi, ortalama değerler ve standart sapma verilmiştir.<sup>2</sup>Mann-Whitney U testi, ortanca değerler ve çeyrekler arası aralık verilmiştir.

SANS: Negatif Bulguları Değerlendirme Ölçeği; SAPS: Pozitif Bulguları Değerlendirme Ölçeği.

**Tablo 4.** Örneklemin bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesi

	Kannabis Kullanan Grup (n=18)	Kannabis Kullanmayan Grup (n=20)	İstatistik
Stroop kelime okuma, sn <sup>1</sup>	32,21 (8,27)	35,2 (9,78)	p=0,090 u=122,00
Stroop renk okuma, sn <sup>2</sup>	81,76±21,35	109,48±35,90	<b>p=0,007</b> t=2,851
Stroop hata sayısı <sup>1</sup>	2,50 (4,25)	3,00 (6,00)	p=0,690 u=166,50
Stroop spontan düzeltme sayısı <sup>1</sup>	3,00 (2,50)	2,00 (3,75)	p=0,431 u=153,50
İz sürme A, sn	49,27±14,25	51,96±19,18	p=0,631 t=0,486
İz sürme B, sn <sup>1</sup>	110,48 (48,32)	137,13 (82,05)	p=0,179 u=134,00
İz sürme B-A, sn <sup>1</sup>	57,44 (44,73)	80,82 (54,28)	p=0,136 u=129,00

<sup>1</sup>Mann-Whitney U testi, ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri verilmiştir.

<sup>2</sup>Bağımsız gruplar t testi, ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

**Tablo 5.** Örneklemin çocukluk çağı travma ölçek puanlarının değerlendirilmesi

	Kannabis kullanan grup (n=18)	Kannabis kullanmayan grup (n=20)	İstatistik
Duyusal istismar <sup>1</sup>	8,50 (5)	8,50 (8)	p=0,580 u=161,50
Fiziksel istismar <sup>1</sup>	5,50 (3)	5,00 (3)	p=0,899 u=176
Duyusal ihmal <sup>2</sup>	13,44±4,65	13,35±4,23	p=0,948 t=- 0,650
Fiziksel ihmal <sup>1</sup>	9,00 (4)	8,00 (3)	p=0,345 u=148
Cinsel istismar <sup>1</sup>	6,50 (4)	5,00 (4)	p=0,521 u=159,50
Toplam <sup>1</sup>	42,00 (18)	43,00 (22)	p=0,942 u=177,50

<sup>1</sup>Mann-Whitney U testi, ortanca ve çeyrekler arası aralık verilmiştir.

<sup>2</sup>Bağımsız gruplarda t testi, ortalama ve standart sapma verilmiştir.

dışında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

SAPS ve SANS puanlarının birinci ve ikinci görüşme sonuçları arasındaki farklar karşılaştırıldığında, SAPS ölçek puanlarında iki görüşme arasında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ( $\Delta=-42,44\pm 21,31$ 'ye karşı  $\Delta=-39,85\pm 2,98$ ;  $p=0,714$ ). Ancak, kannabis kullanmayan grupta SANS ölçek puanları arasındaki fark anlamlı derecede yüksek saptandı ( $\Delta=-9,88\pm 14,66$ 'ye karşı  $\Delta=-23,3\pm 22,48$ ;  $p=0,038$ ).

DUDIT puanı ile ilk görüşmede yapılan SANS ölçek toplam puanı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,530$ ,  $p=0,06$ ), Affektif Düzleşme alt ölçeği ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,726$ ,  $p=0,001$ ) saptandı. DUDIT puanı ile diğer SAPS ve SANS ölçek puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

#### Gruplar Arası Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Grupların bilişsel işlevlerini değerlendirmek için bir kriter olarak, o sıradaki SAPS ve SANS ölçeklerinde bir eşik değer belirlenmedi. Bilişsel testler ayaktan takip edilen katılımcılarda ilk görüşmeden bir ay sonra yapılan ikinci görüşme sırasında, yatılı takip edilen katılımcılar için taburculuk sırasında yapılan ikinci görüşme sırasında uygulandı. Bilişsel testlerin uygulandığı sıradaki SAPS ve SANS puanlarının tanımlayıcı istatistikleri şu şekilde ifade edilmiştir: SAPS:  $11,81\pm 10,72$ , *minimum*: 0, *maksimum*: 38;

SANS:  $28,89\pm 17,73$ , *minimum*: 0, *maksimum*: 84. Bilişsel testlerin sonuçları değerlendirildiğinde sadece Stroop Renk Okuma Süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $p=0,007$ ,  $t=2,851$ ). Bu istatistiksel anlamlılık, eğitim düzeyi kovaryansı kontrol edildiğinde de korunmuştur ( $p=0,018$ ). Veriler Tablo 4'te verilmiştir. DUDIT puanı ile bilişsel testlerin sonuçları arasındaki korelasyon incelendiğinde, DUDIT puanı ile İz Sürme B-A testinde orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,580$ ;  $p=0,012$ ), Rey İşitsel ve Sözel Öğrenme Doğru Tanıma testinde orta düzeyde negatif korelasyon ( $r=-0,560$ ;  $p=0,016$ ) saptanmıştır.

#### Çocukluk Çağı Travması

İki grup arasında CTQ puanları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Veriler Tablo 5'te gösterilmiştir.

#### TARTIŞMA

Çalışmamızdaki en önemli bulgu, kannabis kullanan grup ile kullanmayan grup arasında negatif belirtiler açısından saptanan farktır. Kannabis kullanmayan grupta negatif belirtiler, kullanan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Literatürdeki veriler de çalışmamızdaki bu bulguyu destekler niteliktedir. Negatif belirtilerin daha çok nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmesi de iki grup arasında nörogelişimsel bir fark olabileceğine işaret etmektedir. Kannabis kullanımı sonrasında psikotik bozukluk geçiren kişilerin kullanmamış olmaları durumunda



hastalığı geçirmeyebilecek olma ihtimalinin üzerinde durulmaktadır (25). Kannabis kullanımı olan kişilerin premorbid dönemde risk ve yenilik arayışı davranışlarının olması, maddeye ulaşmanın sosyal etkileşim gerektiren bir davranış olması hastalığın ilk dönemlerinde negatif belirtilerin daha az görülmesini, beklenen bir durum olarak işaret etmektedir (26). Manrique-Garcia ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kannabis kullanmaya devam edilmesi durumunda negatif belirtilerin hastalık ilerledikçe kötüleşebileceği ve kannabis kullanmayan gruba kıyasla daha yüksek olabileceğini saptamışlardır (27). Tedavi sonrasında yapılan ikinci görüşmelerdeki SANS puanları, kannabis kullanmayan grupta daha yüksek olarak saptansa da iki görüşme arasındaki fark değerlendirildiğinde, kannabis kullanmayan grupta, kullanan gruba göre bu farkın anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum, iki grup arasında tedavi yanıtı açısından farklılık olabileceğini, kannabis kullanımının prognoz üzerinde olumsuz etki yapabileceğini işaret etmektedir. Literatürde, kannabis kullanımı ile tedaviye dirençli psikotik bozukluk arasında ilişki olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (28). Ancak katılımcıların hepsinin, ilk atak psikotik bozukluk hastaları olmaları ve ilk defa antipsikotik kullanıyor olmaları nedeniyle, kannabis kullanan grupta negatif belirtilerdeki iyileşmenin daha az olmasında, affektif küntlüğe neden olan antipsikotiklerin etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Kannabis kullanmanın kötü prognoz, yüksek semptom şiddeti ve tedavi direnci ile ilişkisi olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (29). Literatür verisiyle uyumlu olarak, ilk görüşme sırasındaki negatif semptomlar ile kannabis kullanım şiddetini gösteren DUDIT puanı arasında korelasyon saptanmıştır. Ancak bu korelasyon, tedavi sonrasında yapılan ölçek değerlendirmelerinde saptanmamıştır. Literatürde kannabis kullanmayı, işitsel varsanılar, şiddetli pozitif bulgular ve dezorganize davranışlar ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (30). Çalışmamızda, kannabis kullanan grubun SAPS ölçek toplam puanı ve alt ölçeklerin puanları, kannabis kullanmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır ancak aradaki fark, ikinci görüşmede yapılan Pozitif Formal Düşünce Bozukluğu alt ölçeği dışında anlamlı bulunmamıştır. Literatürdeki verilerle bu uyumsuzluğun, çalışmamızdaki örneklem boyutuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Örnekleminin sosyodemografik özellikleri, literatür verisiyle benzer olarak saptanmıştır. Kannabis kullanan ve kullanmayan grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi arasında fark saptanmamıştır. Literatürde, kannabis kullanmanın psikotik bozukluğun daha erken başlamasıyla ilişkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur (31), ancak çalışmamızda böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Bu durumun nedeninin de örneklem sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Literatür verisiyle uyumlu olarak, ailede kannabis kullanım öyküsü ve aileden ayrı yaşamanın, kannabis kullanma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Komorbid psikiyatrik hastalıklar açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde fark saptanmış ( $p=0,051$ ), kannabis kullanan grupta psikiyatrik ek tanıya daha fazla rastlanılmıştır. Adolesan dönemde kannabis kullanma ile psikotik bozukluğun başlama yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak, örnekleminizde sadece dört kişinin kannabis kullanmaya adolesan dönem sonrasında başlamış olması, verilerin daha geniş örneklem gruplarındaki çalışmalarla desteklenmesini gerektirmektedir.

Kannabisin bilişsel işlevler üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle sinaptik budanmanın yoğun olduğu adolesan dönem bu açıdan riskin yüksek olduğu bir dönemdir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde kannabis kullanan psikotik olguların, kannabis kullanmayan psikotik olgulara göre bilişsel alanlarda daha iyi işlev gösterdikleri ancak bu durumun klinik olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (32). Yapılan başka bir çalışmada kannabis kullanan ve kullanmayan psikotik olgular bilişsel işlevler açısından karşılaştırılmış ve kannabis kullanan grubun daha iyi işlev göstermesinin nedeninin nörolojik yapılarının daha sağlıklı olması ve premorbid IQ'larının daha yüksek olması şeklinde açıklanmıştır

(33). Çalışmamızda, kannabis kullanan grup Stroop Renk Okuma Testi'nde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı performans göstermiştir. Bu durum, dikkati sürdürme ve bozucu uyarıyı inhibe etme becerisinin, kannabis kullanan psikotik olgularda daha iyi olduğu sonucunu işaret edebilir. Uygulanan diğer bilişsel testlerde de kannabis kullanan grup daha iyi performans göstermiştir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulguların, çalışmamızın en büyük kısıtlılığı olan örneklem sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde, DUDIT puanı yüksek olan katılımcılarda, bilişsel test performanslarının düştüğü saptanmıştır ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çocukluk çağı travmasının kannabis kullanımı ve psikotik belirtiler üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağı travmasına maruz kalan kişilerin madde kullanmaya daha yatkın olduğu ve çocukluk çağı travmasının psikotik bozukluk açısından da risk faktörü olduğu düşünülmektedir (34). Çalışmamızda benzer bir bulguya rastlanmamıştır. Bu durumun olası nedenleri, ülkeler arası aile ilişkilerindeki kültürel farklılıklar, kullanılan ölçeğin öz bildirim ölçeği olması veya örneklem sayısının yetersizliği olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur ve örneklem sayısının yetersiz olması, bunların başında gelmektedir. Çoklu madde kullanımının dışlanması nedeniyle sadece kannabis kullanan kişilere ulaşmanın zorluğu ve çalışmamızın COVID-19 pandemisinin toplumsal yaşamı sınırladığı dönemde yapılmış olması, örneklemin büyütülmesinin önünde engel oluşturmuştur. Kannabis kullanımı hakkındaki bilginin katılımcıların ve yakınlarının beyanlarına göre alınması da çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Çalışmanın tasarlanması sırasında Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Biriminin desteğiyle idrar örnekleri ile objektif bilgi elde edilmesi planlanmıştır; ancak COVID-19 pandemisinin getirdiği sınırlılıklar nedeniyle gerçekleştirilemedi. Komorbid psikiyatrik hastalığı olan kişilerin dışlanması ve katılımcılara IQ testinin uygulanmaması da bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi açısından kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Son olarak, yatarak tedavi edilen katılımcılarla, ayakta tedavi edilen katılımcıların farklı doktorlar tarafından tedavi edilmeleri sonucu kullanılan antipsikotik ilaçların olası farklılıklarının ve ayakta tedavi edilen katılımcıların ilk görüşmeden bir ay sonra, yatarak tedavi edilen katılımcıların ise taburculuk sırasında ikinci görüşmelerinin yapılmış olmasının test sonuçları üzerinde etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bilişsel testlerin uygulanması sırasında SAPS ve SANS ölçek puanları açısından bir eşik değer belirlenmemiştir ancak yapılan bir çalışmada Andreasen ve ark. (35), ölçeğin belirlenmiş maddelerinde puanın üçten küçük olmasının remisyon halini işaret edebileceğini belirtmişlerdir. Örnekleminizde, bütün katılımcılar bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi sırasında SAPS açısından bu kriteri karşılamaktadır.

Literatürde karşılaşılan çoğu çalışmanın aksine, çalışmamızda tüm katılımcılarla yapılan klinik görüşmeler, yapılandırılmış araçlarla ve psikiyatristler tarafından gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, komorbiditeler dikkate alınmıştır. Katılımcıların 18 ile 40 yaş arasında olmaları, yaşın bilişsel işlevler açısından karıştırıcı bir faktör olmasını engellemiştir. Çoklu madde kullanımı olan kişilerin dışlanması daha homojen bir örneklem oluşmasını sağlamıştır. Bilişsel testlerin tedavi sonrasında uygulanması, testler sırasında psikotik semptomların kontrol altında olmasını ve değerlendirmelerin daha sağlıklı olmasını sağlamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamız, kannabis kullanımının eşlik ettiği psikotik bozukluk ile kannabis kullanımı olmayan psikotik bozukluk arasında fenomenolojik farklar olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, bu iki duruma yönelik farklı tedavi seçenekleri ve önleyici yaklaşımlar geliştirilmelidir.

**Teşekkür:** Çalışmamız boyunca veri toplama sürecindeki katkıları nedeniyle klinik çalışanlarına ve hemşirelere teşekkür ederiz. Çalışmamız Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) Koordinasyon Biriminden 21089 Proje Numarası ile projelendirilmiştir. Bu nedenle Ege Üniversitesi BAP Koordinatörlüğüne de teşekkür ederiz.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No: 19–9,1T/46, Onay Tarihi: 8/09/2019).

**Hasta Onamı:** Tüm katılımcıların, çalışma konusunda bilgilendirilmeleri sonrasında yazılı onamları alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- BA, ÖKT, UB, EA, HE; Tasarım- BA, ÖKT, UB, EA, HE; Denetleme- ÖKT, EA, HE; Kaynaklar- BA, ÖKT, UB, EA, HE; Malzemeler- BA, ÖKT, UB, EA, HE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- BA, UB; Analiz ve/veya Yorum- BA, ÖKT, UB, EA, HE; Literatür Taraması- BA, ÖKT, UB, EA, HE; Yazıyı Yazan- BA; Eleştirel İnceleme- BA, ÖKT, UB, EA, HE.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- UNODC. World Drug Report 2019. Pre-Release to Member States; 2019.
- Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*. 2005;187:510–515. [Crossref]
- Rubio G, Marín-Lozano J, Ferre F, Martínez-Gras I, Rodríguez-Jimenez R, Sanz J, et al. Psychopathologic differences between cannabis-induced psychoses and recent-onset primary psychoses with abuse of cannabis. *Compr Psychiatry*. 2012;53(8):1063–1070. [Crossref]
- Arnold C, Allott K, Farhall J, Killackey E, Cotton S. Neurocognitive and social cognitive predictors of cannabis use in first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2015;168(1–2):231–237. [Crossref]
- Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):292–297. [Crossref]
- Frydecka D, Misiak B, Kotowicz K, Pionke R, Krezolek M, Cechnicki A, et al. The interplay between childhood trauma, cognitive biases, and cannabis use on the risk of psychosis in nonclinical young adults in Poland. *Eur Psychiatry*. 2020;63(1):e35. [Crossref]
- de Vos C, Leopold K, Blanke ES, Siebert S, Baumgardt J, Burkhardt E, et al. The relationship between cannabis use and cognition in people diagnosed with first-episode psychosis. *Psychiatry Res [Internet]*. 2020;293:113424. [Crossref]
- Helle S, Ringen PA, Melle I, Larsen TK, Gjestad R, Johnsen E, et al. Cannabis use is associated with 3 years earlier onset of schizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi-site sample (N=1119). *Schizophr Res*. 2016;170(1):217–221. [Crossref]
- Buchy L, Perkins D, Woods SW, Liu L, Addington J. Impact of substance use on conversion to psychosis in youth at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res*. 2014;156(2–3):277–280. [Crossref]
- Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(12):1120–1135. [Crossref]
- Berman AH, Bergman H, Palmstierna T, Schlyter F. Evaluation of the drug use disorders identification test (DUDIT) in criminal justice and detoxification settings and in a Swedish population sample. *Eur Addict Res*. 2005;11(1):22–31. [Crossref]
- Evren C, Ogel K, Evren B, Bozkurt M. Psychometric properties of the Turkish versions of the drug use disorders identification test (DUDIT) and the drug abuse screening test (DAST-10) in the prison setting. *J Psychoact Drugs*. 2014;46(2):140–146. [Crossref]
- Andreasen, N.C. (1984) Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City. [Crossref]
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4(2):20–24.
- Andreasen, N.C. (1983) The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, Iowa: The University of Iowa.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*. 1991;4(2):16–19.
- Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003;27(2):169–190. [Crossref]
- Sar V, Öztürk E, İkikardeş E. Validity and reliability of the Turkish version of childhood trauma questionnaire. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2012;32(4):1054–1063. [Crossref]
- Rey A. (1958). *L'examen clinique en psychologie* ([1. éd.]). Presses universitaires de France.
- Can H, Doğutepe E, Torun-Yazıhan N, Korkman H, Erdoğan-Bakar E. İşıtsel sözel öğrenme testi yapı geçerliliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2016;27(3):195–203.
- Reitan, R. M. (1955a). *Neuropsychological Test Battery*. Mesa, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory. [Crossref]
- Stroop RJ. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18(6):643–662. [Crossref]
- Karakaş S, Erdoğan E, Soysal Ş, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish culture, reliability and validity. *J Clin Psy*. 1999;2(2):75–88.
- Türkş N, Can H, Kurt M, Elmastaş Dikeç B. A study to determine the norms for the trail making test for the age range of 20–49 in Turkey. *Türk Psikiyatri Derg*. 2015;26(3):189–196.
- Murray RM, Englund A, Abi-Dargham A, Lewis DA, Di Forti M, Davies C, et al. Cannabis-associated psychosis: neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology*. 2017;124:89–104. [Crossref]
- Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;252(2):86–92. [Crossref]
- Manrique-García E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med*. 2014;44(12):2513–2521. [Crossref]
- Ringen PA, Nesvåg R, Helle S, Lagerberg TV, Lange EH, Løberg EM, et al. Premorbid cannabis use is associated with more symptoms and poorer functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Psychol Med*. 2016;46(15):3127–3136. [Crossref]
- Shah D, Chand P, Bandawar M, Benegal V, Murthy P. Cannabis induced psychosis and subsequent psychiatric disorders. *Asian J Psychiatr*. 2017;30:180–184. [Crossref]
- Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(1):45–53. [Crossref]
- Sevy S, Robinson DG, Napolitano B, Patel RC, Gunduz-Bruce H, Miller R, et al. Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis? A study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;120(1–3):101–107. [Crossref]
- Sánchez-Gutiérrez T, Fernandez-Castilla B, Barbeito S, González-Pinto A, Becerra-García JA, Calvo A. Cannabis use and nonuse in patients with first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of studies comparing neurocognitive functioning. *Eur Psychiatry*. 2020;63(1):e6. [Crossref]
- Leeson VC, Harrison I, Ron MA, Barnes TRE, Joyce EM. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):873–880. [Crossref]
- Murphy J, Houston JE, Shevlin M, Adamson G. Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: Statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48(6):853–861. [Crossref]
- Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):441–449. [Crossref]