



GÖZ KLİNİĞİ

SENTETİK KANNABİNOİD (BONZAI) KULLANIMININ RETİNA VE KOROİD ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Merve Sena KUNDURACI

Tez Danışmanı: Dr. İsmail Umut ONUR

İSTANBUL-2016



GÖZ KLİNİĞİ

SENTETİK KANNABİNOİD (BONZAİ) KULLANIMININ RETİNA VE KOROİD ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Merve Sena KUNDURACI

Tez Danışmanı: Op. Dr. İsmail Umut ONUR

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

Göz hekimi olma yolunda bilgi ve tecrübeleri ile bana ılık tutan, cerrahi ve klinik eğitimimde üzerimde büyük emeği bulunan değerli hocam Doç. Dr. F. Ulviye YİĞİT'e,

Tezimin ana fikrinin oluşmasında ve hazırlanmasında beni destekleyen, bu süreçte ihtiyaç duyduğum her an yardımlarını benden esirgemeyen tez danışmanım Op. Dr. İsmail Umut ONUR ve eşi Dr. Özge ŞAHMELİKOĞLU ONUR'a,

Berber pek çok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma, hemşirelerimize ve yardımcı personelimize,

Hayatımın her anında bana destek olan ve yol gösteren, bugünlere gelmemi sağlayan, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem, babam ve kardeşlerime,

Destegini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin yazım aşamasında da büyük bir sabırla, her konuda bana yardımcı olan sevgili eşim Ercan KUNDURACI'ya

Tüm kalbimle sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Sena KUNDURACI 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
RESİM LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM	25
İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	28
BULGULAR	29
TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR.....	44
EKLER.....	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Grupların yaş, taraf dağılımı ve SKB/DKB değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 2: Grupların sferik ekivalan, sferik değer, GİB, SMK ve parafoveal retinal kalınlık değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 3: Grupların ganglion hücre kompleksi (GCC) parametrelerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4: Grupların FLV ve GLV değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 5: Grupların ORL kalınlık değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 6: Grupların retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık değerlerinin karşılaştırılması....	32
Tablo 7: Grupların koroidal kalınlık değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 8: Hastaların SK kullanım özellikleri ve diğer madde kullanım öyküleri yönünden karşılaştırılması	37
Tablo 9: SK (+) olan grup ve kontrol grubu arasındaki koroidal kalınlık ROC eğrisi tablosu	38

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Koroid kalınlığı hesaplama yöntemi	28
Resim 2: SK (+) olan bir olgunun subfoveal KK ölçümü ile foveadan 750 μ m inferiordaki ve superiordaki koroidal kalınlık ölçümleri	35
Resim 3: Kontrol grubundan sağlıklı bir olgunun subfoveal KK ölçümü ile foveadan 750 μ m inferiordaki ve superiordaki koroidal kalınlık ölçümleri	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Göz içi basıncı (GİB) dağılımı (mmHg)	30
Şekil 2: Subfoveal koroidal kalınlık (KK) dağılımı (μm).....	33
Şekil 3: Foveadan 750 μm nasaldaki koroidal kalınlık (KK) dağılımı (μm)	33
Şekil 4: Foveadan 750 μm temporaldeki koroidal kalınlık (KK) dağılımı (μm)	34
Şekil 5: Foveadan 750 μm superiordaki koroidal kalınlık (KK) dağılımı (μm)	34
Şekil 6: Foveadan 750 μm inferiordaki koroidal kalınlık (KK) dağılımı (μm)	35
Şekil 7: SK (+) olan grup ve kontrol grubu arasındaki koroidal kalınlık ROC eğrisi grafiği .	38

KISALTMALAR LİSTESİ

THC	: Tetrahidrokannabinol
AEA	: Araşidoniletanolamin
2-AG	: 2-Araşidonilgliserol
OKT	: Optik Koherens Tomografi
Nm	: Nanometre
µm	: Mikrometre
SK	: Sentetik kannabinoid
Mm²	: Milimetrekaare
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
RGH	: Retina ganglion hücresi
ORL	: Outer retinal layers (Dış retina tabakası)
GCC	: Ganglion cell complex (Ganglion hücre kompleksi)
FLV	: Fokal loss volume (Fokal volüm kaybı)
GLV	: Global loss volume (Global volüm kaybı)
BDNF	: Beyin türevi nörotrofik faktör
GİB	: Göz içi basıncı
RPE	: Retina pigment epiteli

KK	: Koroidal kalınlık
SMK	: Santral maküler kalınlık
SE	: Sferik ekivalan
EDİ	: Enhanced depth imaging (Artırılmış derinlemesine görüntüleme)
SD-OKT	: Spectral domain optik koherens tomografi
SS-OKT	: Swept source optik koherens tomografi
SLD	: Superluminescent diod lazer
BM	: Bazal membran
LC-MS/MS	: Likit kromatografi tandem kütle spektroskopisi
DART-MS	: Doğrudan analizli gerçek zamanlı kütle spektrometresi
MALDI-TOF	: Matriks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektroskopisi
GC/MS	: Gaz kromatografisi/kütle spektrometresi
KNVM	: Koroidal neovasküler membran
SSKR	: Santral seröz koriyoretinopati
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
Q1-Q3	: Quartile (birinci bölen- üçüncü bölen)
S.s	: Standart sapma

ÖZET

Amaç: Sentetik kannabinoid (SK) olan Bonzai kullanımının retina ve koroid üzerine etkilerinin spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ile değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: AMATEM kliniğine sentetik kannabinoid (SK) kullanımı nedeniyle idrar toksikoloji tahlili için müracaat eden ve tarafımıza yönlendirilen idrarında SK pozitifliği saptanan ve SK (bonzai) kullandığını ifade eden 30 erkek hasta ile SK (bonzai) kullanım öyküsü olan, ancak anamnezinde herhangi bir psikoaktif madde kullanmadığını ifade eden ve idrar ölçümlerinde sentetik kannabinoidler dahil olmak üzere tüm psikoaktif maddelerin negatifliği gösterilen 30 erkek hastanın toplam 60 gözü ve 30 sağlıklı erkek gönüllünün 30 gözü çalışmaya alınmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri, SK kullanımları ve daha önceki madde kullanım hikayeleriveri formu ile değerlendirildi. Her 3 grubun da ayrıntılı göz muayenesi, göz içi basıncı (GİB) ölçümü, SD-OKT cihazı ile retina sinir lifi tabakası (RSLT), dış retina tabakası (outer retinal layers-ORL), ganglion hücre kompleksi (GCC) analizi ile santral makular kalınlık (SMK), parafoveal retinal kalınlık ve koroidal kalınlık ölçümleri gerçekleştirildi.

Bulgular:SK (+) olan grupta GİB değeri kontrol grubu ve SK (-) olan gruba göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulunmuştur. SK (+) olan grup, SK (-) olan grup ve kontrol grubunda SMK ve parafoveal retinal kalınlık değerleri arasında; ortalama, superior ve inferior GCC değerleri arasında; ortalama, superior ve inferior ORL kalınlık değerleri arasında ve ortalama, superior ve inferior RSLT kalınlık değerleri arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmemiştir. SK (+) olan grupta foveanın 750 μ m nasal, temporal, inferior ve superiorundan yapılan koroidal kalınlık ölçüm değerleri ve subfoveal koroidal kalınlık değeri; kontrol grubu ve SK (-) olan gruba göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulunmuştur.

Sonuç:Sentetik kannabinoidler akut/subakut etkiyle göz içi basıncını düşürmekte ve koroidde incelmeye neden olmaktadır. Kronik dönemde retina ve koroid üzerine etkileri bulunmamıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Bonzai, SD-OKT, Sentetik Kannabinoidler, Koroid kalınlığı

EFFECTS OF SYNTHETIC CANNABINOIDS (BONZAI) ON CHROID AND RETINA

ABSTRACT

Purpose:To assess morphometric effects of synthetic cannabinoids (Bonzai) on choroid and retina by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Methods:Thirty healthy men as control and 60 patients known for synthetic cannabinoid (SC) abuse under custody of Alcohol and Substance Abuse Therapy and Training Center (AMATEM) were enrolled in the study. Half of the patients of cannabinoid abuse (30 patients) had been selected from those who declared discontinuance of SC for at least a month and gave 2 negative urine samples 2 weeks apart for all psychoactive substances evaluated. Thus, 90 eyes of 90 men referred in 3 arms (Control, SC (-), SC (+)) were assessed in our eye clinic. In addition to noting down of demographic features, past drug histories, detailed eye findings and intraocular pressure (IOP) measurements, SD-OCT parameters including retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, outer retinal layer (ORL) thickness, ganglion cell complex (GCC) thickness, central foveolar thickness (CFT) and parafoveolar retinal thickness along with manually measured choroidal thickness taken subfoveolarly and 750 μ nasally, temporally, superiorly, inferiorly were assessed, respectively.

Results:IOP of eyes in SC (+) group were significantly lower than the eyes in SC (-) and control groups ($p < 0,05$). Furthermore, choroidal thickness of eyes measured on all locations in SC (+) group were significantly thinner than the eyes of the other groups($p < 0,05$). ($p > 0,05$).However, OCT retinal parameters did not show any significant differences between SC (+), SC(-) and control groups ($p > 0,05$).

Conclusion:Synthetic cannabinoids (Bonzai) seem to reduce IOP and choroidal thickness in acute/subacute phase of drug abuse. Yet, no any OCT findings likely to be related to long term (chronic phase) abuse could have been displayed.

Key Words:Bonzai, Choroidal thickness, SD-OCT, Synthetic cannabinoids

GİRİŞ VE AMAÇ

Madde bağımlılığı, tüm dünyada ve ülkemizde giderek yaygınlık kazanan bir toplum sağlığı sorunudur. Bağımlılık yapan maddelerden sentetik bir kannabinoid olan bonzai,2011 yılından beri yasa dışı narkotik sınıfından bir madde olarak kabul edilmekte olup; ülkemiz için 1. derecede güncellik taşıyan bir konudur (1).

Kannabinoidler, kendilerine özgü reseptörler aracılığıyla beyinde nörotransmitter salınımını baskılayan çeşitli kimyasal bileşiklerden oluşan bir sınıftır (2). Söz konusu reseptör proteinleri, endokannabinoidler (insan ve hayvanlarda doğal yoldan üretilirler), fitokannabinoidler (kannabis ve diğer bitki çeşitlerinde bulunur) ve sentetik kannabinoidler (kimyasal olarak üretilirler) alt grupları olarak ayrıca sınıflandırılırlar. En tanınmış kannabinoid - bir fitokannabinoid olan Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC) olup, cannabis bitkisinin primer fizyoeaktif komponentini oluşturmaktadır(3).

Sentetik kannabinoid, laboratuvar ortamında ot ve benzeri maddelerin kimyasal likitlerle spreylene sonucu elde edilen,normal esrarın (marihuana) içinde bulunan THC maddesine benzer etki yapması beklenen bir uyuşturucu türüdür. İlk olarak 2004 yılında Avrupa’da üretildiğinde ‘‘zararsız’’, ‘‘marihuana yasal bir alternatif’’ veya ‘‘tasarımcı uyuşturucusu’’ gibi açıklamalarla pazara sürülmüştür. Bu maddeler, yurt dışında legal uyuşturucu satılan kafelerden veya internet yoluyla ‘‘Bonzai’’, ‘‘Spice’’, ‘‘K2’’, ‘‘Spice Gold’’, ‘‘Spice Diamond’’, ‘‘Chill Out’’ veya ‘‘Chill X’’ gibi isimler altında temin edilebilmektedir (4-6).

Günümüzde CB1 ve CB2 olmak üzere 2 adet kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır (3). Her iki reseptör de G proteini aracılı reseptörlerdir. CB1 reseptörleri primer olarak beyinde hipokampusu içeren limbik sistem ve bazal gangliada yer alırken; CB2 reseptörleri esas olarak immün sistem veya immün-aracılıklı hücrelerde yer almaktadır (7). Ayrıca CB-1 reseptörlerinin gözde silyer epitel, kornea epiteli ve endotelinde, trabeküler ağ, Schlemm kanalı, silyer kas ve silyer cisim vasküler yapılarında ve retinada da (iç ve dış pleksiform

tabaka, iç nükleer tabaka, ganglion hücre tabakası ve fotoreseptör dış segmentinde) bulunduğu saptanmıştır. Reseptörlerin bu geniş dağılımı, kannabinoidlerin birçok oküler fizyolojik olayda rol alabileceğini işaret etmektedir (8). İlk olarak Hepler ve Frank, marihuana kullananlarda göz içi basıncının %25-30 düştüğünü 1971'de rapor etmiştir (9). Benzer çalışmalar, sonrasında da devam etmiş olup; son yapılan araştırmalarda etki mekanizması henüz aydınlatılamamış olsa da trabeküler ağ ve siliyer cisim pigmentsiz epiteli üzerinde yaygın olarak bulunan CB1 reseptör aktivasyonunun oküler hipotansif etkinin başlıca sorumlusu olabileceği ve ek olarak kannabinoidlerin CB1 ve CB2 reseptörleri boyunca aynı zamanda CB1/CB2 olmayan reseptörlerde de retina ganglion hücreleri üzerinde koruyucu bir etkisi olabileceği ileri sürülmüştür (10).

Koroid, insan vücudunun en vaskülarize dokularından biri olup; dış retinanın oksijenizasyon ve beslenmesinde, retinanın pozisyonel durumunda, ısı regülasyonunda, metabolik atıkların uzaklaştırılmasında ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında önemli görevler üstlenir. Yapı ve fonksiyon olarak normal koroidal vaskülarizasyon retina fonksiyonları için hayati önem taşımaktadır. Anormal koroidal kan hacmi ve/veya bozulmuş kan akımı, fotoreseptörlerin fonksiyon kaybına ve hatta harabiyetine yol açabilmektedir (11). Koroid hem sempatik hem de parasempatik innervasyona sahiptir. Bu sinirler koroid kan akımının regülasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca koroid kan akımı otoregülasyon mekanizması ile de kontrol edilmektedir (12).

Literatürde sentetik kannabinoidlerin sempatik ve parasempatik sistem üzerine etkileri sonucu taşikardiye ve ST elevasyonlu miyokard iskemisine yol açabileceği bildirilmiştir (1). Her ne kadar koroid üzerinde kannabinoid reseptörü varlığı bugüne kadar gösterilememiş olsa da sentetik kannabinoidlerin ciddi kardiyovasküler yan etkilere benzer olumsuz etkilerinin koroid kan akımı üzerinde de gözlemlenebileceği beklenebilir.

Yukardaki hipotez ve bilgiler ışığında gerçekleştirilen bu çalışmada, sentetik kannabinoidlerin gözün vasküler yapılarından koroid üzerine subakut; makula, retina ganglion hücre ve sinir lifi tabakası üzerine kronik etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

1. SENTETİK KANNABİNOİDLER

Esrar olarak bilinen Hint keneviri (*Cannabis sativa*) bitkisinde bulunan ve insanda bu bitkinin suiistimal edilmesine ve bağımlılık yapmasına yol açan etkiler esas olarak Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC) adlı madde tarafından ortaya çıkmaktadır. THC'nin kimyasal yapısına benzer psikoaktif özelliklere sahip yapay bileşiklere sentetik cannabinoidler denilmektedir (3,4).

Tarihçe

Kannabisin tedavi edici etkileri çok eskiden beri bilinmekte olup kullanımı çok eski tarihlere dayanmaktadır. Öyle ki tarihte ilk olarak Çin İmparatoru Shen-Nung'un (M.Ö. 2737), kannabisin sıtma ve romatizmaya karşı etkili olduğundan bahsettiği bildirilmiştir (13). 1964'te Δ^9 -tetrahidrokannabinoidin (Δ^9 -THC) kannabis bitkisinden izolasyonunu takiben (14) 1967'de ilk sentetik THC üretilmesinin ve 1980'lerde cannabinoid reseptörlerinin (CB1 ve CB2) keşfedilmesinin ardından, tedavi amaçlı çok sayıda cannabinoid reseptör agonisti üretilmiştir (15). Örneğin; günümüzde doğal veya sentetik cannabinoidlerden dronabinol iştah artırıcı, levonantradol ağrı kesici olarak, rimonabant ise obezite ve sigara bırakma tedavisinde kullanılmaktadır.

Prof. Raphael Mechoulam'ın başını çektiği bir grup araştırmacı tarafından Hebrew Üniversitesi'nde 1988 yılında THC'den 100 ila 800 kat daha fazla etkili ve etkisi de daha uzun süren HU-210 adlı madde sentezlenmiştir. Sonradan bu madde ilk olarak 2009 yılında ABD gümrüğünde ele geçirilen "Spice Gold" adlı ürünün içeriğinde tespit edilmiştir (16).

Huffman – Clemson Üniversitesi'nde, organik kimya profesörü olan John William ise Multiple skleroz, HIV/AIDS ve kemoterapi alanlarında yeni araştırmalara ufuk açmak amacıyla 1984'ten itibaren 450 adet sentetik cannabinoid sentezlemiş ve deneylerde

kullanmıştır. Bu maddelerden biri olan JWH-018 ilk olarak 1995 yılında üretilmiş ve 2008 yılında Almanya’da “K2” ve “Spice” adlı ürünlerin içinde tespit edilmiştir (16).

Sentetik kannabinoidler bunları araştıran/bulan kişi ya da laboratuvarların isimleri ile anılırlar. Örneğin AM bileşikleri; A.B.D. Northeast Üniversitesi’nden kimya profesörü Alexandros Makriyanis’ten adını almaktadır. Yine HU bileşikleri adını; Hebrew Üniversitesi, JW bileşikleri ise John William’dan almaktadır (16).

2009 yılında birçok Avrupa ülkesinde kannabis satışı yasaklanmıştır. Türkiye’de sentetik kannabinoid (JWH-018) ilk kez Mayıs 2010’da yakalanmış ve 2011 yılında Bakanlar Kurulu kararıyla yasaklanmıştır (17).

Farmakoloji

Sentetik kannabinoidlerin kimyasal olarak sınıflandırılması şu şekildedir (18):

1. Klasik kannabinoidler: Tetrahidrokannabinol, esrarın diğer kimyasal bileşenleri ve bunların yapısal olarak benzer sentetik analogları (ör.AM-906, AM-411,O-1184,HU-210)
- 2.Klasik-olmayan kannabinoidler: Sikloheksilfenoller veya 3-arilsikloheksanoller (ör. CP-55,244,CP-47,497, CP-55,940)
- 3.Hibrid kannabinoidler: Klasik ve klasik olmayankannabinoidlerin yapısal özelliklerinin kombinasyonları (ör. AM-4030)
- 4.Aminoalkilindoller: Bunlar da şu şekilde ayrıca gruplara ayrılabilir
 - a. Naftolindoller (ör. JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122,JWH-200, JWH-210, JWH-398)
 - b. Fenilasetilindoller (ör. JWH-250, JWH-251)
 - c. Benzolindoller (ör. pravadin, RSC-4, AM-694)
 - d. Naftilmetilindoller (ör. JWH-184)

e. Siklopropolindoller (ör. XLR-11, UR-144,)

f. Adamantolindoller (ör. AM-1248, AB-001)

g. İndol karboksamidler (ör. APICA, STS-135)

5.Eikozanoidler: Anandamid gibi endokannabinoidler ve bunların sentetik analogları (ör.Metanandamid)

6.Diğerleri: Diarilpirazol (ör. RimonabantR), naftilmetilinden (ör. JWH-176), naftoilpirol (ör. JWH-307) ve indazol karboksamid (ör. APINACA) gibi diğeryapısal türleri kapsar.

Bu bileşik sınıflarının birçok türevleri ve analogları aromatik halka sistemlerinden birine alkil, halojen, alkoksi vb. eklenmesiyle sentezlenebilir. Aminoalkilindollerin diğer sınıflara göre sentezlenmesi görece daha kolay olduğu için, bitkisel ürünlerde bulunan sentetik kannabinoidin en yaygın sınıfını oluşturmaktadır. Genel olarak aminoalkilindoller ucuz reaktifler ve kimyasallar kullanılarak kolayca sentezlenebilirler (18).

Çoğu sentetik kannabinoidin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Kompleks endokannabinoid sistemin bir parçası dahilinde CB1 ve CB2 olmak üzere iki adet kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. CB1 ve CB2, adenil siklaz aktivitesini inhibe eden G proteinine bağlı reseptörlerdir. G proteinine bağlı reseptörlerin aktivasyonu, kalsiyum girişi ve potasyum çıkışıyla presinaptik hiperpolarizasyona neden olur, bunun sonucunda da nörotransmitter salınımı azalır (19,20).

CB1 reseptörleri, G proteinine bağlı reseptörler içerisinde beyinde en fazla bulunanlar arasındadır ve GABA ile glutamat nörotransmisyonunun düzenlenmesinde büyük önem taşır (21). Yoğun olarak bulunduğu yerler; kortikal ve subkortikal bölgeler, omurilikte dorsal kök ganglionları ve periferdeki organ ve dokuların ağrı hissini taşıyan periferik sinir sistemidir (22). CB1 reseptörleri, kannabinoidlerin duygu durum yükselmesi ve anksiyete gibi psikoaktif etkilerinden sorumludurlar. Motor fonksiyonda azalma, analjezi, bellekte ve zaman algısında bozulmanın yanında, görsel ve işitsel algıyı da etkilerler (19,23,24). CB2 reseptörleri, tonsillerde, dalağın marjinal zonunda, bağışıklık hücrelerinde (özellikle de makrofajlar, B

hücreleri, doğal öldürücü (natural killer) hücreler, monositler, T-lenfositler vb.) ve astrositlerde bulunurlar (20). Apoptozun uyarılması, ayrıca sitokin ile kemokin üretiminin baskılanması yoluyla immünsupresyona neden olabileceği ileri sürülmektedir (25). Ayrıca nöronlarda ve glial hücrelerde CB2 reseptörlerinin bulunması, sentetik kannabinoidlerin hücre proliferasyonu ve sağ kalım gibi temel nöronal süreçleri etkilediğini de düşündürmektedir (26).

Oküler sistemde kannabinoid reseptörleri;

Prostamid analoglarından biri olan bimatoprostun glokomda, hastaların göz içi basıncını etkili bir şekilde düşürmesinin keşfiyle birlikte endojen prostamidler ve reseptörlerine yönelik araştırmalar hız kazanmıştır.

İki adet endojen kannabinoid reseptör ligandı, sinir dokusunda ve periferal dokularda gösterilmiştir. Bunlar araşidoniletanolamin (AEA) ve 2-araşidonilgliserol (2-AG) dür. Bu moleküller araşidonik asidden siklooksigenaz-2 (COX2) enzimi yoluyla elde edilmektedir. AEA iris, lakrimal bez, retina, koroid ve optik sinir gibi bir çok oküler dokuda sentez edilmekte olup; gözdeki en fazla AEA sentez aktivitesi retinada yer almaktadır.

CB-1 reseptörleri siliyer cisim ve iriste, retina ve koroide göre daha fazla bulunur. CB-1'ler ön segmentte; siliyer epitel, kornea epitel ve endoteli, Schlemm kanalı, trabeküler ağ, siliyer kas ve siliyer cisim vasküler yapılarında bulunur. Reseptörlerin bu geniş dağılımı, kannabinoidlerin birçok oküler fizyolojik olayda rol alabileceğini göstermiştir (8,27).

AEA ve 2-AG'nin normotansif tavşanlara topikal uygulanmasıyla önce göz içi basıncında artma daha sonra azalma izlenir. Maksimum hipotansif etki topikal uygulamanın başlangıcından 1-2 hafta sonra gözlenmektedir. Subkutanöz indometasin uygulaması AEA'nın basınç etkilerini önler. Şu an için AEA'nın gözde metabolize edildiği ve açığa çıkan araşidonik asidden prostanoid sentezinin gerçekleştiği, bunların da göz içi basıncı üzerine etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Fakat AEA'dan araşidonik asid oluşumunu engelleyerek yapılan bir çalışmada, başlangıç göz içi basıncı yükselmesinin ortadan kalktığı

ve anlamlı hipotansiyonun izlendiği gösterilmiştir (28). Bu da AEA'nın direkt olarak CB-1 reseptörlerini de etkileyebileceği fikrini ortaya koymuştur.

Glokomda retina gangliyon hücre (RGH) hasarının son basamağı olan apoptozis olayında suçlanan, glutamatın NMDA reseptörlerinin AEA tarafından modüle edilebildiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. İlave olarak endotelin-1 tarafından oluşturulan vazokonstriksiyon da engellenebilmektedir.

Kannabinoidlerin göz içi basıncını düşürmelerinin yanında nöroprotektif oldukları izlenmektedir. Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) reseptör bloker özellikleri ile yaşa bağlı makula dejenerasyonuna (YBMD) bağlı koroidal neovasküler membran (KNVM) tedavisinde, CB-2 reseptör agonizmasıyla immun modülatör etkileri diğer göz hastalıklarında ilgi gören ve araştırılan konulardır. Sistemik yan etkileri (kan basıncı dalgalanmaları, psikoaktif etki), tolerans gelişimi ve etkili topikal preparasyon zorluğu bu gün için çözümlenmesi gereken problemlerdir (27).

Sentetik kannabinoidler genelde sigara şeklinde içilse de, buharlaştırma, oral ya da rektal yol ile kullanım da söz konusudur (29). Parenteral yolla kullanımı henüz bildirilmemiştir. İçildikten sonra akciğerlerden emilmesi ve kısa zamanda beyin gibi diğer organlara tekrar dağılımın gerçekleşmesiyle sentetik kannabinoidlerin etkinliği genelde bir kaç dakika içinde başlar. Ancak oral yoldan kullanım sonrasında sindirim aktivitesine, gıda alımına ve ilk geçiş etkisindeki değişikliklere bağlı olarak etkinin başlamasında bir gecikme söz konusu olabilir. Lipofilik olan bu moleküller yüksek dağılım hacmine sahiptir ve kronik kullanım sonrasında vücudun yağ içeren kompartmanlarında depolanırlar (30,31).

Sentetik kannabinoidlerin biyoyararlanımları bütünüyle bilinmemektedir. Detoksifikasyonda ve vücuttan atılımında rol oynayan metabolik yollar henüz aydınlatılmasa da genel olarak, hepatik sitokrom P450 oksidasyonunu, glukuronik asit konjugasyonunun ve renal ekskresyonun takip ettiği düşünülmektedir (31).

Sentetik kannabinoidlerin insanlardaki etkisi $\Delta 9$ -THC'ye göre bazen farklılık gösterse de [JWH-018 için daha kısa (1–2 saat); CP-47,497-C8 için daha uzun (5–6 saat)], genel olarak, yarı ömürleri daha fazladır ve bu nedenle toksik etkileri daha uzun sürer (19,32). Yine $\Delta 9$ -THC'den farklı olarak, sentetik kannabinoid metabolitlerinin değişik derecelerde biyolojik aktiviteleri vardır ve CB1 reseptörlerinde agonist, antagonist, nötral antagonist ya da ters agonist olarak etkinlik gösterebilirler. Sentetik kannabinoidlerin birçok metabolitinin CB1 reseptör afinitesini devam ettirmesi ve değişen düzeylerde intrinsik aktivite göstermesi, sentetik kannabinoidlerin biyotransformasyonunun karmaşık ve görece ciddi yan etkilerini açıklar ve güvenlikle ilgili muhtemel endişeleri vurgular (33).

Toksikoloji

Gerek esrardaki THC, gerek endojen kannabinoidler insanda özellikle beyinde bulunan kannabinoid reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. Sentetik kannabinoidler de benzer şekilde bu reseptörleri uyarmakta; hatta THC'den yüzlerce kat daha güçlü etki göstermekte ve de bu etkileri daha uzun sürebilmektedir (16).

Kronik kullanımda sentetik kannabinoidler, uzun süreli kannabis kullanımına benzer bağımlılık sendromuna, çekilme belirtilerine ve psikiyatrik semptomlara yol açar. Ancak kannabisten farklı olarak, akut intoksikasyon bildirimleri daha çok uyarıcı ve semptomimetik madde kullanımında görülenlere benzer şekildedir (31,34). Sentetik kannabinoid içeren bu maddelerin toksisitesi değerlendirilirken bu maddelerin bitkisel kaynaklı maddeleri, yağ asitleri ve esterlerini, katkı maddelerini (alfa-tokoferol), koruyucuları (benzil benzoat) ve $\beta 2$ adrenerjik agonist olan klenbuterol gibi semptomimetik etki (anksiyete, tremor, taşikardi) yaratabilecek diğer maddeleri de içerdiği unutulmamalıdır (31). On altı farklı tütsü ürünü ve 40 farklı serinin incelendiği bir araştırmada, markadan markaya ve seriden seriye değişen farklı kombinasyon ve miktarlarda 11 farklı sentetik kannabinoid tespit edilmiştir (31,35). Bu nedenle, sentetik kannabinoid içeren maddelerin klinik etkilerini tahmin etmek oldukça güçtür.

Sentetik kannabinoid kullanımına bağılı olarak kişide görülebilen etkilerse şu şekildedir (16):

Merkezi sinir sistemi etkileri: Baş dönmesi, sersemlik, konuşmada yavaşlık, huzursuzluk, irkilmeler, psikoz, anksiyete, konfüzyon, irritabilite, ajitasyon, halüsinasyonlar, hafıza kaybı, deliryum, görsel ve işitsel algı bozuklukları, bilinç kaybı, ağrıya yanıtıslık, nefes darlığı veya durması, nöbet, koma ve ölüm.

Kardiyovasküler sistem etkileri: Taşikardi, ekstrasistoller, hayatı tehdit eden kalp ritim bozuklukları, hipotansiyon, hipertansiyon, şok, hipertansif kriz, miyokard iskemisi ve enfarktüsü, kardiyak nedenli ani ölüm (1,16)

Solunum sistemi etkileri: Öksürme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, zorlu nefes alma, bronkospazm, hipoksi, akciğer yetmezliği.

Gastrointestinal sistem etkileri: Bulantı, kusma, karın ağrısı, yutma güçlüğü, kanama, barsak perforasyonu ve kannabinoid hiperemezis sendromu. Bu sendrom ilk olarak 2004 yılında tanımlanmış ve 2009 yılında da ilk tanı kriterleri yayınlanmış olup; tekrarlayan bulantı, kusma ve kolik tarzında karın ağrısı ile karakterize bir hastalıktır (36).

Kas-iskelet sistemi etkileri: Hassasiyet, kas ağrısı, kas kasılması, seğirmeler, rijidite ve kramplar, rabdomiyoliz.

Metabolik denge üzerine ve diğer etkileri: Sıvı-elektrolit bozuklukları, iştah değışiklikleri, hipoglisemi, hipertermi, aşırı terleme.

Sentetik kannabinoid kullanımına bağılı semptomların tedavisinde semptomatik tedavi ve ajitasyon ile anksiyetenin kontrolü için benzodiazepinlerin kullanılması önerilmiştir (37). Sentetik kannabinoidlerin sigara, alkol, ve kannabis gibi diğer psikoaktif maddelerle birlikte kullanımı da bildirildiğinden (29), intoksikasyonda bir hasta söz konusu olduğunda, klinisyenler bu konuda dikkatli olmalıdırlar. Ayrıca intoksikasyonda çoğu hastada aktivite artışı olması nedeniyle, hastaların rabdomiyoliz, artmış kreatin kinaz düzeyi ve bunları izleyen böbrek yetmezliği için risk altında oldukları belirtilmektedir (38).

Maddenin olumsuz etkilerine maruz kalan kişiler maddeyi bırakamadıkları gibi, madde arayışına (craving) girmektedirler. Sentetik kannabinoidlerin uzun süreli kullanımından sonra tolerans ve yoksunluk belirtilerinin geliştiği bildirilmiştir. Toleransın oldukça hızlı geliştiği ve bunun göreceli olarak yüksek bağımlılık potansiyeli ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yoksunluk sendromu; anksiyete, öfke, iç huzursuzluk, yoğun terleme, madde aşermesi, tremor, baş ağrısı, kabuslar, uykusuzluk, irritabilite, konsantrasyon bozukluğu, bulantı ve depresif duygu-durum olarak tariflenmiştir (29,31).

Labaratuvar Testleri

Yasal engellerin önüne geçebilmek için piyasaya sürekli olarak yeni kannabimimetik analogları sunulduğundan (39), ayrıca şu ana kadar sentetik kannabinoidlerin hiç bir kütle spektrometre sisteminde kayıtları olmadığından ve referans standartları bulunmadığından, tespit edilmelerinde zorluklar yaşanmaktadır (40). Bu maddelerin hızlı ve etkili bir şekilde tespit edilmesini sağlayacak analiz yöntemlerinin geliştirilmesi, hem madde kullanımının doğrulanması hem de bu maddelerin farmakolojik özellikleri ile ilgili ileri testlerin yapılması için gerekli ve önemlidir (33,39). Bundan dolayı, adli laboratuvarlar hem kayıt edilmiş, hem de henüz tanımlanmamış sentetik kannabinoidleri içeren çok sayıdaki numunenin analizi ile uğraşmaktadır (31).

Madde kullanımını tespit etmek için, serum, kan, idrar, oral sıvı ve saç örnekleri kullanılmaktadır (41,42). Oral sıvı ve saçta ana madde analiz edilirken, idrarda ise metabolitler saptanmaktadır (31,42).

Sentetik kannabinoidler, likit kromatografi tandem kütle spektroskopisi (LC-MS/MS), doğrudan analizli gerçek zamanlı kütle spektrometresi (DART-MS), matriks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektroskopisi (MALDI-TOF), nükleer manyetik rezonans(NMR), gaz kromatografisi/kütle spektrometresi(GC/MS) ve immünoanaliz yöntemleriyle saptanabilmektedir (43).

Sentetik kannabinoidlerin bazılarının tespiti mümkün olsa da henüz mevcut tüm kimyasallar saptanamamaktadır (38) ve sentetik kannabinoid kullanımının ispatlanabilmesi için mevcut yöntemlerin kapsadığı madde sayısının arttırılması gerekmektedir (38,44).

2. RETİNA

Retina Embriyolojisi

İntrauterin hayatın birinci ayında optik vezikülün kendi içine gömülmesiyle ikincil optik vezikül ya da optik çanak oluşur. Retina gözün en içteki tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir. Optik çanağı oluşturan iki yapraktan dıştaki retina pigment epitelini oluştururken, içteki ise nörosensoryel retina tabakasını oluşturur (45).

Retina Anatomisi

Retina topografik olarak 3 bölgeye ayrılır;

a.santral retina (makula), b. periferik retina, c. ora serrata.

Santral Retina (Makula)

Temporal damar arkları arasında kalan yaklaşık 5,5 mm çapındaki alandır. Histolojik olarak 2 veya daha fazla gangliyon hücre tabakası ve daha uzun retina pigment epiteli (RPE) içerir. Çoğunlukla Henle tabakasında yerleşen karotenoid pigmentler nedeniyle sarı renkli görünümünden dolayı makula lutea ismi de verilmiştir. Santral retinada periferik retinadan farklı olarak gangliyon hücre tabakası birkaç katlıdır. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea, makulayı oluşturmaktadır.

Fovea; optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporal ve 0.8 mm inferiora uzanan makula santralindeki yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı 22 derecelik bir konkavite (clivus) oluşur. Foveada sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka bulunmaz. Burada ortalama retina kalınlığı 0.25 mm' dir. Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi fotoreseptör olarak sadece konilerden ibarettir. Fovea kenarı biyomikroskopik olarak iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde refle olarak izlenmektedir (46).

Foveola 350 mikron çapında ve 150 mikron kalınlığında, yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenmiştir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyindedir ve 250-600 mikron genişliğindeki avasküler zonun oluştururlar. Foveola merkezinde çapı yaklaşık 150-200 mikron olan ve en keskin görmeyi sağlayan umbo yer almaktadır. Bu bölgede 385 000 koni/ mm² mevcuttur (46,47). Foveolada birinci ve ikinci nöronlar kenara itildiğinden dış pleksiform tabakadaki lifler, iç nükleer tabakayı oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce iç limitans membrana paralel seyrederler; yani bu bölgede dış pleksiform tabakaya ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşmaktadır (46).

Parafovea foveayı çevreleyen 0.5 mm genişliğindeki bölgedir. Gangliyon hücre tabakası, iç nükleer tabaka ve dış pleksiform tabaka bu bölgede en kalındır ve burada koni-basil oranı 1:1 dir.

Perifovea makula bölgesi periferik zonudur; parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir alandır. Fovea merkezinden 2.75 mm mesafeye kadar uzanır ki burada ganglion hücre tabakası diğer periferik retinada olduğu gibi tek nükleuslu tabaka şeklindedir. Bu bölgede koni-rod oranı ise 1:2 dir (46).

Periferik Retina

Başlıca fotoreseptör hücreleri rodlardır. Koniler ise santraldekilere göre daha kalın vetek kat olarak yerleşmişlerdir. Periferik retina ora serrataya yaklaştıkça incelişir ve pars plana nonpigmente epitel ile devam eder.

Ora Serrata

Ora serrata retina ile pars plana arasında yer alan; nöral retinanın sonlandığı, siliyer cisim ile retinanın birleştiği bölgedir. Burada fotoreseptör yoktur. Ora serratada RPE siliyer cisim epiteline, Bruch's membranı pigment epitel bazal membranına, Müller hücreleri pigmentli epitel, iç limitans membran ise pigmentli epitelin bazal membranına dönüşür. Genişliği temporalde 2 mm, nazalde ise 1 mm'dir. Limbustan ora serrataya uzaklığı temporalde 7 mm, nazalde 6 mm'dir. Ora serrata bölgesinde sensoriyel retina, pigment epitel ile birleşir ve retina altı sıvının pars planaya geçişi önlenir. Retina ora serratada 20-30 adet parmaklı uzantılar vererek testere dişi görünümü oluşturur (46,47).

Mikroskopik olarak incelendiğinde retinanın 10 tabakası vardır. Alınan kesitlerde dıştan içe doğru bu retina tabakaları şu şekildedir:

- 1.Retina pigment epitel (RPE) ve bazal membranı
- 2.Rod ve konilerin iç ve dış segmentleri
- 3.Dış limitan membran
- 4.Dış nükleer tabaka
- 5.Dış pleksiform tabaka
- 6.İç nükleer tabaka
- 7.İç pleksiform tabaka
- 8.Gangliyon hücre tabakası

9.Sinir lifi tabakası (gangliyon hücrelerinin aksonları)

10.İnternal limitan membran

Retina Pigment Epiteli (RPE)

Retina pigment epiteli, tek sıralı, dört-altı milyon hücreden meydana gelmiştir. Bu hücreler koroidin *Bruch* membranına yapışık, küboid yapıda melanin pigmenti içeren hücrelerdir. Bu hücreler arasında zonula okludens adı verilen sıkı bağlantılar vardır. Bu özelliğiyle ışığın koroide geçmesini önlerler. Hücreler arası bağlantılarının çok sıkı olması, retina damarlarıyla birlikte pigment epitelinin dış kan-retina bariyerini oluşturmasını sağlar. Pigment epiteli, fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki hayati dokudur (48).

Fotoreseptör tabakası

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamları tarafından gönderilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir. Retinada koniler ve basiller olmak üzere başlıca iki tip fotoreseptör hücresi vardır. Koniler, ışıktaki renk ayırımı, aydınlıkta görme ve keskin görmekten sorumludur. Basiller, alacakaranlık ve karanlıkta görmekten sorumludur (49).

Dış limitan membran

Fotoreseptörlerin iç segmentleriyle *Müller* destek hücrelerinin dış uzantılarının arasındaki bağlantıdan oluşmuştur. Gerçek bir membran değildir. Koni ve basillerin dış ve iç segmentlerinin arasından geçer. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteliyle birleşir (49).

Dış nükleer tabaka

Fotoreseptörlerin sitoplazma ve çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir (49)

Dış pleksiform tabaka

Birinci nöron fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücrelerin arasındaki sinapsların yer aldığı bölgedir. Normal retinada kalınlığı 2 mikron olmasına karşılık, fovea çukurluğunun kenarında (clivusta) 50 mikronu bulur. Foveada konilerin önünü serbest bırakmak için kenarlara çekilerek *Henle* tabakasını oluştururlar (49).

İç nükleer tabaka

İkinci nöron bipolar hücreleri, bağlantı hücreleri, amakrin ve yatay hücreler ile destek hücreleri olan Müller hücrelerinin çekirdeklerinin bulunduğu bölgedir.

İç pleksiform tabaka

Foveolada bulunmayan iç pleksiform kat, ikinci nöron bipolarlar, üçüncü nöron gangliyonlar ve amakrin hücreleri arasındaki sinapsların bulunduğu bölgedir (49).

Gangliyon hücre tabakası

Üçüncü nöron olan gangliyon hücreleri tabakasıdır. İç pleksiform kat gibi, foveolada yoktur. Gangliyonlar da bipolarlar gibi iki çeşittirler. Merkezdekiler küçüktür ve dendritleri konilerle sinaps yapan bir bipolar hücreyle sinaps yapar. Periferdekiler daha büyüktürler ve birkaç bipolar hücreyle sinaps yapar (49).

Sinir lifi tabakası

Korpus geniculatum lateralede sonlanan yaklaşık 1,2 milyon gangliyon hücresi aksonları, sinir lifleri tabakasını oluşturur. Makuladan çıkan lifler optik sinire direkt olarak uzanarak papillomaküler demeti oluşturur. Makula temporalinden çıkan lifler papillomaküler demet etrafından yay şeklinde bir yol izleyerek optik diske ulaşırlar. Nazal retinadan çıkan lifler de optik sinire nispeten düz uzanırlar. Glokomatöz hasara en duyarlı lifler optik diskin üst ve alt temporaline uzanan arkuat lifler iken, en dayanıklı bölge papillomaküler demet bölgesidir. Bu tabakada ayrıca retina arter ve venleri, astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de vardır. Retina beslenmesinde rolü olan astrosit, mikrogliya ve oligodendrositler retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde toplanmışlardır (50).

İç limitan membran

Retinanın en iç katı olan iç limitan membran, retinayı vitreustan ayırır. Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından dolayı pürüklüdür (49).

Retinanın iç ve dış katlarının arteriyel beslenmesi farklıdır. Retinanın iç kısmı santral retinal arter dalları ile beslenirken, iç nükleer tabakanın dış kısmından RPE'ye kadar olan dış

kısım ise koryokapillaris tarafından beslenmektedir. Gözlerin %30'unda siliyer dolaşımdan ayrılan bir silyoretinal arter iç retinanın bir kısmını beslemekte ve makuler dolaşıma %15 katkı sağlamaktadır. Retinadaki venüller arteriyolleri takip eder ve retinanın santral retina venini oluşturarak optik sinir hizasında göz küresini terk ederler. Retina damarlarında vücudun diğer damarlarından farklı olarak lamina elastika interna ve düz kas tabakası bulunmaz. Retina damarları beyin kan damarlarına benzerler ve iç kan retina bariyerinin korunmasından sorumludurlar. Retinada lenfatik damar yoktur (47).

3. KOROID

Koroid Embriyolojisi

Koroid dokusu mezoderm ve nöral ektodermden köken alır (51). Koroidin gelişimi optik çukurun ön bölgesinden başlayıp, optik sapa doğru arkaya uzanır. Gestasyonun 4. ve 5. haftalarında koryokapillaris farklılaşmaya başlar ve ilk koroid kan damarları 15. haftada görülebilir. 22. Haftada ise arter ve venler ayırt edilebilir hale gelir (52).

Koroid Anatomisi

Koroid retina ve sklera arasında uzanan uveanın arka bölümüdür. Arka kutupta yaklaşık 0.22 mm ile en kalın olup, öne doğru yaklaşık 0.1 mm'ye kadar incelmektedir (53). İç yüzeyi düzdür ve retina pigment epiteline sıkı bir şekilde tutunur. Retina pigment epiteli koroid tabakasına fotoreseptörlere göre daha sıkı bağlıdır. Koroidin dış yüzeyi pürüzlü olup skleraya önde paralel, arkada dik bağ dokusu lifleri ile tutunur (51). Arka siliyer arterler ve siliyer sinirlerin göz küresine girdiği yerlerde, optik sinir çevresinde ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde koroid skleraya sıkı yapışıktır (49,53).

Koroid tabakası damarsal yapılardan oldukça zengin olup; vücutta kütle başına kan akımının en yüksek olduğu dokulardan biridir. Gözdeki tüm kan hacminin %70'ten fazlası koryokapillarisde bulunur. Koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini sağlamayıp, aynı

zamanda retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının da beslenmesini sağlamaktadır (51).

Koroidin arteryel dolaşımı iki uzun arka siliyer arter, kısa arka siliyer arter ve ön siliyer arterlerden sağlanır. Uzun arka siliyer arterler optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede sklerayı deler ve suprakoroidal aralıkta öne doğru ilerler. Ora serratada her bir uzun arka siliyer arter arkaya doğru 3 ila 5 dal vererek ekvatora kadar uzanan koryokapillarisin ön kısmının kanlanmasını sağlar. Kısa arka siliyer arterler optik sinir çevresinde sklerayı deldikten sonra suprakoroidal boşlukta kısa bir mesafe ilerleyip koroide girer ve koryokapillarisin ekvatora kadar olan arka kısmını besler. Kısa arka siliyer arterler optik disk çevresinde anastomoz yaparak Zinn halkasını oluştururlar. Ön siliyer arterler ise rektus kaslarına eşlik ederek ilerleyip, siliyer cisme girerler. Ön siliyer arterler, irisin majör vasküler halkasına katılırlar (53).

Koroid tabakasının venöz drenajı esas olarak vorteks venleri aracılığıyla sağlanır ve genellikle 4 kadranın her birinde bir vorteks veni bulunur. Bu venler sklerayı delip göz küresini terk ettikten sonra üst ve alt oftalmik venleri meydana getirirler. Üst oftalmik ven, üst orbital fissürden geçip kavernoöz sinüse ilerler; alt oftalmik ven ise alt orbital fissürden geçip pterygoid pleksusa ilerler (53).

Koroidin innervasyonu geniş bir sinir ağı tarafından sağlanmakta olup; bu ağ hem sempatik hem de parasempatik liflerden oluşmaktadır. Sempatik sistem koroidin kan akışını sabit tutan otoregülasyon fonksiyonunu sağlarken; parasempatik sistemin koroid kan akışı üzerinde direkt etkisi yoktur. Koroidin büyük kısmı yaklaşık 20 adet kısa arka siliyer sinir tarafından innerve olmaktadır. Kısa arka siliyer sinirler siliyer gangliyondan çıkmakta, optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede suprakoroidal alana ve ardından koroide girmektedir. İki adet uzun arka siliyer sinir ise koroidin ön kısmının innervasyonuna kısmen katılmaktadır. Uzun arka siliyer sinirler nazosiliyer sinirin dallarıdır (53).

Koroid Histolojisi

Koroid histolojik olarak 5 tabakadan oluşur. Bu tabakalar içten dışa doğru sırasıyla şu şekildedir:

1. Bruch membranı
2. Koryokapillaris
3. Sattler tabakası
4. Haller tabakası
5. Suprakoroid

Koroidin en içteki tabakası olan Bruch membranı; retina pigment epiteli ve koryokapillarisin bazal membranlarının birleşmesiyle meydana gelen PAS pozitif bir lamina olup; kalınlığı 7 μm 'dir ve şu 5 elemandan oluşmaktadır (47):

- Retina pigment epitelinin bazal laminası
- İç kollajenöz bölge
- Elastik liflerin oluşturduğu kalın gözenekli bant
- Dış kollajenöz bölge
- Koryokapillarisin bazal laminası

Koryokapillaris tabakasının özellikli yapısı koroidin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için büyük öneme sahiptir. Koryokapillaris yoğun anastomoz oluşumu gösteren kapiller bir ağ olup, Bruch membranına komşu ince bir tabaka halindedir. Koryokapillaris kapiller ağın en yoğun olduğu yer olan foveada 10 mikron kalınlığındadır. Perifere doğru incelerek kalınlığı 7 mikrona düşer (54). Belirgin sınırlı lobüler yapılar tarzındadır. Merkezinde bir besleyici arteryolu ve periferinde de drene eden venülleri bulunur. Kapillerler

Sattler tabakasındaki arteryollerden köken alır. Sattler tabakasındaki her bir arteryol, koryokapillarisite lobüler veya altıgen şekilli bir kapiller ağ tabakasını besler. Koryokapillarisin dış kısmında Sattler tabakasına komşu bir fibröz tabaka mevcut olup; bu tabakadan kapillerlerin arasından geçerek Bruch membranının dış fibröz tabakasına uzanan kollajen liflerden oluşmuş sütunlar bulunur. Bu sütunların kapillerlerin çapının sabit tutulmasında fonksiyonu olabileceği ileri sürülmektedir (54).

Koroidin damar tabakası dışta büyük kan damarlarının bulunduğu Haller tabakası ve içte orta ve küçük boy arterlerin ve koryokapillarisini besleyen arteryollerin yer aldığı Sattler tabakasından oluşur. Ekstravasküler doku ise fibroblastlar, kollajen ve elastik lifler, vasküler olmayan düz kas hücreleri ve çok sayıda melanositlerden oluşur (49).

Koroid ile sklera arasında geçiş zonunu oluşturan suprakoroid tabakası fibroblastlar, melanositler ve kollajen lifler içerir. Melanosit içeriğinin yüksek olması nedeniyle bu bölge koyu renklidir (49).

Koroid Fizyolojisi

Koroid kan akımı otonomik kontrol altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Koroid diğer dokulara kıyasla daha yüksek hacimde kan akımına sahiptir ve koroidin bu özelliğinin retina sıcaklığının sabit tutulmasını sağladığı düşünülmektedir. Bununla birlikte geniş bir güvenlik aralığının olmasını yani akımın azalmasına karşı yüksek bir tolerans gösterilmesini fonksiyonel bir yan etki izlenmemesini sağlamaktadır. Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlı olup, hipertansif kardiyovasküler hastalıklar ve diabette görülebildiği gibi koroidal kan akımında ciddi bir azalma olursa, retinal ödem oluşabilmektedir (55).

Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar

koroid kan akımını etkileyebilmekte; ancak bu etki her zaman tahmin edildiği şekilde olmamaktadır. Epinefrin ve anjiotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci arttırmakla birlikte koroidde kan akımında azalmaya değil; kan akımında artışa sebep olur. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar; ancak bu durumun kan akımının değişimine çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid kan akımında çok az etkisi vardır. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da koroid kan akımına etkisi çok azdır. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırırken, sempatektomiazaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar. Koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir. Bütün bunlar koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin önemini göstermektedir (55).

Koroidde yapısal kalınlık değişimi meydana gelebilmektedir. Bu değişimi izah etmek için 4 farklı hipotez ortaya atılmıştır (56):

1. Koroide su geçişini artıran büyük, ozmotik olarak aktif proteoglikanların sentezinin artması
2. Koryokapillaristeki fenestrasyonların büyüklük veya sayısının artması ile koroidal matrikste ozmotik olarak aktif moleküllerin sayısının artması
3. Ön kamaradan drenaj yolu ile koroide giren sıvı miktarının artması
4. Retina pigment epiteli üzerinden retinadan sıvı transportundaki değişiklikler

Bu mekanizmalara ilave olarak, vasküler olmayan düz kasların tonusundaki değişikliklerin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Muhtemelen, koroid kalınlık değişiminde bu mekanizmaların bir ya da birkaçı etkili olmaktadır (54).

Koroid Fonksiyonları

Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin esas bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanmaktadır. Bunun yanı sıra koroid termoregülasyonda, büyüme faktörlerinin salgılanmasında ve kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanmasında görev almaktadır (54). Koroid, uveoskleral yol üzerinden aköz hümörün drenajında da rol oynar. Ayrıca ışık absorpsiyonuna yardımcı olması ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın düzenlenmesine katkı sağlaması da diğer olası fonksiyonlarıdır (53,54).

4. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFI

Optik koherens tomografi (OKT); biyolojik doku katmanlarını yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen güncel bir görüntüleme ve tanı yöntemidir. OKT tekniği ilk olarak, Huang ve arkadaşları tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde geliştirilmiş ve 1991'de yayınlanmıştır (57). Oftalmoloji alanında ilk kullanımı ise cihazın bir biyomikroskop üzerine monte edilmesiyle Dr.Puliafito ve Dr.Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleşmiştir (58,59).

OKT'nin çalışması yansıyan ışığın görüntülenmesi esasına dayanır. Bu görüntüleri elde ederken dokuya herhangi bir zarar vermemesinden dolayı, OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanmaktadır. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan 800-840 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin ultasonografiye benzer şekilde; ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak sağlar. Yine ultrasonik görüntülemeden farklı olarak ışık hava-doku ara yüzeyinden geçebildiğinden probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir. Ses yerine ışık kullanıldığı için OKT'de eko yerine reflektiviteden söz edilmektedir (60,61). Retina pigment epiteli gibi ışığı geriye güçlü bir biçimde yansıtan dokular OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve

hiperreflektif olarak değerlendirilirler. Vitreus gibi ışığı geriye yansıtma özelliği düşük olan dokular ise hiporeflektif olarak değerlendirilirler. Retina sinir lif tabakası da hiperreflektiviteye sahip olduğundan OKT’de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir (62).

OKT teknolojisi bir parsiyel koherens interferometredir. Koherent ışık terimi lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamakta; parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini ifade etmektedir. OKT’de kullanılan parsiyel koherent ışık, superluminesent diod laser (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığıdır (farklı firmalar tarafından üretilen OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişim gösterebilmektedir). ~800 nm dalga boyundaki SLD cihazından gönderilen ışık göze yönlendirilmekte ve OKT’de ışık ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı göze diğer yarısı ise dedektöre yani mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına gönderilmektedir (62).

Göze giden ışık, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına göre farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye dönerken; referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan geri dönen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilmektedir. Referans aynasının uzaklığında değişim yapılarak dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir ve bir yazılım programı yardımıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi de yansıyan ışığın şiddetini belirler ve böylelikle ultrasonun A dalgasına benzer bir görüntü elde edilir. Bu A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir (62).

Kesit görüntüler dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skala kullanılarak oluşturulmaktadır. Maviden siyaha kadar olan soğuk renkler hiporeflektif (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) ya da ışığı absorbe eden dokuları (kan damarları,

hemoraji gibi) gösterirken, kırmızıdan beyaza kadar olan sıcak renkler hiperreflektif dokuları (RSLT, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) göstermektedir (63).

OKT cihazları klinik kullanım sırasına göre de genel olarak 2 başlık altında toplanabilir;

1. Time Domain (zaman zeminli) OKT

2. Fourier Domain (spektral zeminli) OKT

Time Domain OKT cihazları retinanın farklı tabakalarındaki yansımaları ölçmek için referans aynanın mekanik hareketine bağlı olarak çalışır ve saniyede 400-A mod tarama yapar. Fourier Domanin OKT sistemindeyse, sabit referans aynası ve retinanın tüm tabakalarından eş zamanlı görüntü alan yüksek kapasiteli bir spektrometre kullanılır. Böylece saniyede 26000 A-mod tarama yapar ki günümüzde bu değer 70000 tarama sayısına çıkmıştır.

Bu iki OKT tipi arasındaki en önemli iki fark hız ve çözünürlüktür. Klasik OKT teknolojisi olan Time Domain OKT'de 800 nanometrelik ışın arka segmente gönderilerek yansımaları 10 mikrometrelik kesitler halinde elde edilmektedir; buna karşın Fourier Domain OKT'de ise 800 nanometrelik ışıdan yansıyan dalgalar 1-5 mikrometre kesit aralığındadır. Her iki sistemde de kullanılan ışık kaynağı süperlüminesan diod laserdir. Ancak Fourier Domain OKT'nin daha geniş spektral bandı sayesinde Time Domain OKT cihazlarına göre daha detaylı ve yüksek çözünürlüklü görüntü sağlar. Fourier Domainin yüksek tarama hızı sayesinde Time Domain OKT sistemlerindeki görüntü bozukluğuna yol açan hareket artefaktlarının çoğu ortadan kalkar ve daha kaliteli görüntüler sağlanır (61,63-66).

Fourier Domain OKT olarak; Spectral Domain (SD) OKT ve Swept Source (SS) OKT olmak üzere iki tip cihaz vardır. Yeni çıkan SD OKT cihazlarında aksiyel çözünürlük 3 mikron düzeyinde; SS OKT'de ise aksiyel çözünürlük 1-1,3 mikron düzeyindedir.

OKT’de önceleri optik sinir, makula ve retina sinir lifi görüntülemesi rahatlıkla yapılabilirken koroide ait düzgün görüntüler elde edilememektedir. RPE tabakası hiperreflektif olup ışığı saçması nedeniyle koroidden gelen sinyalleri zayıflatmaktadır. Ancak yeni yazılımlar ve donanımdaki gelişmeler sayesinde, ‘enhanced depth imaging (EDI)’ teknikleriyle ve SS OKT ile artık tam kat koroid görüntüleri rahatlıkla elde edilebilmektedir(67).

Bu çalışmada bir SD-OKT olan Optovue OCT RTVue-100 modeli kullanılmıştır. Ortalama 5 mikron aksiyel ve 15 mikron transvers (enine) çözünürlüğü sahip; saniyede ortalama 26000 A tarama yapabilen; 840 nm dalga boyunda lazer ışık kaynağı kullanan bir cihazdır. Optovue OCT RTVue-100 gerek makula taramalarında gerekse optik sinir ve retina sinir lifi tabakası gibi taramalarda otomatik yazılımları sayesinde sayısal değerleri verebilmekte ve daha önceki ölçümlerle güncel ölçümü kıyaslayabilmektedir. Ancak Optovue OCT RTVue-100 modeli RPE altında yer alan koryokapillaris ile ilgili ölçümleri otomatik olarak gerçekleştirememekte ve bu nedenle koryokapillaris ile ilgili ölçümler manuel olarak yapılmaktadır. Optovue RTVue (Optovue Inc., Fremont, CA), Zeiss Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, California, USA) ve Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) adlı üç OKT cihazını koroid ölçümleri açısından karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada koroid kalınlık ölçümlerinde cihazlar arasındaki tekrarlanabilirlik, yinelenebilirlik olumlu bulunmuştur. Üç OKT cihazında koroid kalınlık ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (68).

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi bünyesindeki Etik Kurulu onayının ardından; Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi AMATEM kliniği, denetimli serbestlik polikliniğine SK kullanımı nedeniyle idrar toksikoloji tahlili için müracaat eden ve göz muayenesi için tarafımıza yönlendirilen idrarında SK pozitifliği saptanan ve SK (bonzai) kullandığını ifade eden 30 erkek hasta ile SK (bonzai) kullanım öyküsü olan; ancak alınan anamnezde halihazırda herhangi bir psikoaktif madde kullanmadığını ifade eden ve 2 hafta arayla bakılan idrar ölçümlerinde üst üste üç kere SK'ler dahil olmak üzere tüm psikoaktif maddelerin negatifliği gösterilen 30 erkek hastanın toplam 60 gözü ve kliniğimize başvuran herhangi bir oküler veya sistemik hastalığı bulunmayan ve sigara içmeyen 30 sağlıklı erkek gönüllünün 30 gözü çalışmaya alınmıştır.

Hasta seçim kriterleri

1. SK kullandığını ifade etmesi ve idrarda sentetik kannabinoid pozitifliğinin saptanması (pozitif grup için)
2. SK kullanım öyküsünün olması; ancak alınan anamnezde halen herhangi bir psikoaktif madde kullanılmadığının ifade edilmesi ve 2 hafta arayla bakılan idrar ölçümlerinde üst üste üç kere SK'ler dahil olmak üzere tüm psikoaktif maddelerin negatifliğinin saptanması (negatif grup için)
3. Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmak için onam vermiş olması

Hasta dışlama kriterleri

1. Başvuru sırasında hastadan alınan anamnezde halen sentetik kannabinoide ek psikoaktif madde kullanımının olması
2. Tanı ve takibi bulunan herhangi bir göz hastalığı yada sistemik hastalık öyküsünün olması (diabetes mellitus, hipertansiyon vb.)
3. Herhangi bir sistemik veya topikal ilaç kullanımının olması

4. Oküler/refraktif cerrahi hikayesi olması
5. Sağlıklı grup için geçmişte veya halen sigara kullanımının olması
6. Sferik ve silindirik değerlerin ± 1 dioptri ve üzerinde olması

Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet gibi), SK kullanımları ve daha önceki madde kullanım hikayeleri (son kullanım tarihi, kullanım sıklığı, toplam kullanma süresi, kullanım miktarı, kullanım şekli) çalışmacı (ÖŞO) tarafından önceden yapılmış klinik çalışmalar doğrultusunda oluşturulan veri formu ile değerlendirildi ve SK için yapılan idrar taraması sonuçları kaydedildi. SK tarama testi enzim immünoassay yöntemi (Immunanalysis K2 Enzyme Immunoassay) ile yapıldı. Kullanılan kit idrarda JWH-018, JWH-073, AM-2201'i ve metabolitlerini saptayabiliyordu ve pozitif sonuç için cut-off değeri SK'ler için 20ng/mL üstü olarak bildirilmişti. Bu değere göre hastalar SK negatif ve SK pozitif olarak iki gruba ayrıldı. Bu tarama esnasında SK'lerle birlikte kannabinoid, extacy, amfetamin, opioidler, etilen glikol gibi diğer psikoaktif maddelerin varlığına da bakıldı. Bu idrar toksikoloji değerlendirmelerinin sonucunda dahil etme ve dışlama ölçütleri doğrultusunda hastalar çalışmaya alındı.

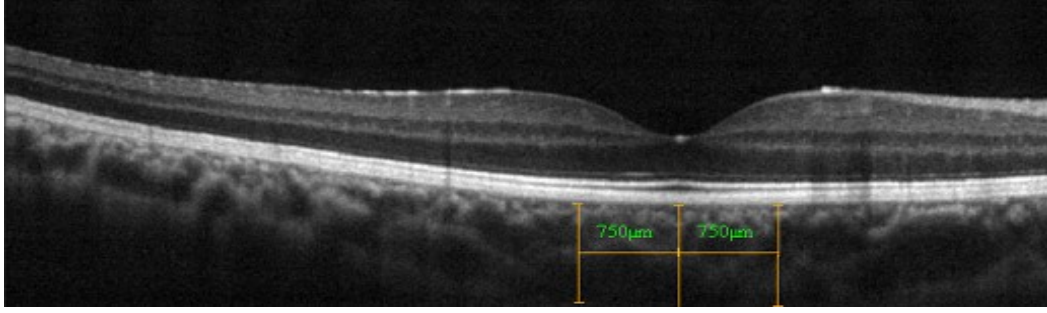
Helsinki deklarasyonu gereğince tüm hastalara detaylı bilgilendirme yapılarak; aydınlatılmış sözlü ve yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin otorefraktometre ve keratometre (TOPCON Auto Kerato-Refrakto-Tonometer TRK-1P, Japonya) ile refraksiyon ölçümü yapıp en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlendirildi. Non kontakt tonometre (Canon TX-F; Tokyo, Japan) ile göz içi basıncı ölçümü yapıldı. Biyomikroskopi ile ön segment muayenesi ve dilate fundus muayenesi yapıldı. RTVue-100 OCT (Optovue Inc, Fremont, CA) cihazı ile retina sinir lifi tabakası (RSLT), ganglion hücre kompleksi (GCC) analizi ile maküler ve koroidal yapının ölçümleri gerçekleştirildi. Söz konusu ölçümlerde 100 üzerinden değerlendirilen sinyal gücü kalitesi 50 ve altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

GCC tarama protokolü retinanın 3 iç katmanından oluşan (sinir lifi tabakası, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka) maküler GCC ölçümü için kullanıldı. Buna ilaveten dış retina tabakası (ORL) kalınlık ölçümü (iç nükleer tabakadan başlayan ve retina pigment

epiteli dahil tüm tabakalar) GCC tarama protokolü ile elde edildi. Protokol, 7 mm yatay tarama ve 0,5 mm aralıklı 15 vertikal tarama çizgisinden oluşmaktadır. GCC taraması temporal bölgeyi daha iyi kapsayabilmek için foveanın santraline 1 mm temporal mesafede konumlandırılmaktadır. GCC için OKT programı otomatik olarak 5 kalınlık parametresi elde etmektedir. Bunlar 3 ortalama parametre ve 2 fokal parametreden oluşur. Ortalama parametreler; superior, inferior ve ortalama GCC'dir. Diğer parametreler ise; fokal volüm kaybı (FLV) ve global volüm kaybı (GLV) parametrelerini içermektedir. FLV değeri fokal GCC kalınlığının özellikle düştüğü alanların, haritalandırılmış alana bölünerek integralinin alınmasıyla elde edilmektedir. GLV değeri ise tüm alandaki negatif sapmaların toplamından elde edilmektedir.

ONH tarama protokolü yardımıyla retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık ölçümü yapıldı. RSLT ölçümü için, optik disk etrafında sabit çaplı sirküler tarama yapılmaktadır. Optik disk etrafında 3.46 mm çaplı dairesel 3 tarama yapıp bunların ortalaması alınmaktadır. RSLT için OKT programı otomatik olarak 3 kalınlık parametresi elde etmektedir. Bu parametreler; superior, inferior ve ortalama RSLT'dir.

Maküler kalınlık haritası 5x5mm analiz programı seçildi. Merkezi 1 mm çaplı dairenin foveada en ince görüntü kalınlığı ve 1 mm ile 3 mm arasında kalan halka şeklinde parafoveal alanın ortalama kalınlığı kaydedildi. Line modunda yapılan çekimlerde subfoveal ve fovea santralinin 750'şer mikron nasal, temporal, superior ve inferiorundan ölçülen koroid kalınlıkları (toplam 5 ölçüm) kaydedildi. Cihazın maküler çekim özelliklerinden MM5, Line ve Crossline modları kullanıldı. MM5 ile her biri 668 A-tarama içeren 6 yatay ve 6 dikey 5x5mm² ve iç tarafta 400 A-tarama içeren 6 yatay ve 6 dikey 3x3mm² grid oluşturacak şekilde kesitler alınmaktadır. Line modunda ise 1024 A-taramadan oluşan 2 ile 12 mm arası genişlikte ve 0 ile 180 derece döndürülebilir kesitler alınmaktadır. Daha yüksek çözünürlüğe sahip olup koroidin daha net görülebilmesine olanak sağladığı için koroid kalınlığı (RPE/BM kompleksinin alt kısmı ile koroid/sklara bileşkesi altındaki mesafe) bu modda çekilen görüntülerden manuel olarak, kullanıcı tarafından cihazın sunduğu cetvel fonksiyonu yardımıyla vertikal olarak mikron cinsinden ölçüldü. Bu ölçümler esnasındaki sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi. Resim 1'de koroid kalınlığı hesaplama yöntemi gösterilmektedir.



Resim 1: Koroid kalınlığı hesaplama yöntemi

Tüm ölçümler aynı hekim (MSK) tarafından ve diüurnal varyasyondan etkilenmeyi minimize etmek için saat 14:00-16:00 arasında yapıldı. Ölçümler esnasında ve manuel olarak koroid kalınlıkları ölçülürken, sonrasında ölçümsel veriler excel ortamına geçilirken bu işlemi gerçekleştiren hekim (MSK) gönüllü-kontrol grubu hariç SK ile ilgili diğer hastaların demografik ve tanımlayıcı bilgilerine karşı körleştirildi.

Hastaların sadece bir gözü random number generator programı yardımıyla randomize edilerek çalışmaya alındı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), Kruskal-wallis, mann-whitney u test ve bağımsız örneklem t test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastalarda ve kontrol grubunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 10/10 idi. SK (+) olan grup, SK (-) olan grup ve kontrol grubunda yaş, çalışmaya alınan taraf (sağ/sol) dağılımı ile koroid ölçümleri esnasında alınan sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Grupların yaş, taraf dağılımı ve SKB/DKB değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		SK (-)		SK (+)		p
Yaş	Ort.±s.s.		27,7 ± 5,8		27,0 ± 6,4		27,2 ± 6,7	0,788
	Med(1.Q-3.Q)	27	23,8 - 31,5	27	21,8 - 31,0	26	22,0 - 30,3	
Taraf	Sağ n-%		15 50%		16 53%		16 53%	0,956
	Sol n-%		15 50%		14 47%		14 47%	
SKB (mmHg)	Ort.±s.s.		115,7 ± 5,2		115,8 ± 5,1		116,3 ± 4,7	0,832
	Med(1.Q-3.Q)	115	110,0 - 120,0	115	110,0 - 120,0	115	110,0 - 120,0	
DKB (mmHg)	Ort.±s.s.		78,2 ± 4,8		78,5 ± 4,6		78,2 ± 4,6	0,927
	Med(1.Q-3.Q)	80	75,0 - 80,0	80	75,0 - 80,0	80	75,0 - 80,0	

SKB: Sistolik Kan Basıncı

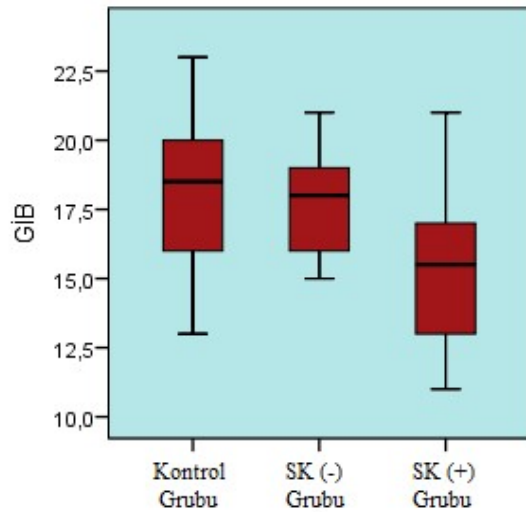
DKB: Diyastolik Kan Basıncı

SK (+) olan grup, SK (-) olan grup ve kontrol grubunda sferik ekivalan değerleri, sferik değerler, santral maküler kalınlık (SMK) değerleri ve parafoveal retinal kalınlık değerleri arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmemiştir. Ancak SK (+) olan grupta göz içi basıncı (GİB), kontrol grubu ve SK (-) olan gruba göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubu ve SK (-) olan grupta GİB değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 2). Şekil 1’de grupların göz içi basıncı değerlerine göre dağılımı izlenmektedir.

Tablo 2: Grupların sferik ekivalan, sferik değer, GİB, SMK ve parafoveal retinal kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		SK (-)		SK (+)		p
Sferik	Ort.±s.s.		-0,02 ± 0,33		0,80 ± 4,58		0,06 ± 0,24	0,348
Ekivalan	Med(1.Q-3.Q)	0,00	-0,25 - 0,15	0,00	-0,25 - 0,12	0,00	-0,03 - 0,25	
Sferik değer	Ort.±s.s.		0,08 ± 0,35		0,09 ± 0,27		0,12 ± 0,24	0,952
	Med(1.Q-3.Q)	0,13	-0,06 - 0,25	0,00	0,00 - 0,25	0,00	0,00 - 0,25	
GİB (mmHg)	Ort.±s.s.		18,2 ± 2,5		17,6 ± 1,7		15,2 ± 2,5	0,000
	Med(1.Q-3.Q)	19	16,0 - 20,0	18	16,0 - 19,0	16	13,0 - 17,0	
SMK (µm)	Ort.±s.s.		256,4 ± 18,7		249,9 ± 20,0		259,5 ± 18,9	0,149
	Med(1.Q-3.Q)	255	245,3 - 269,5	247	234,0 - 259,0	262	245,5 - 273,0	
Parafoveal	Ort.±s.s.		334,8 ± 11,9		338,0 ± 17,1		334,6 ± 14,2	0,601
Kalınlık (µm)	Med(1.Q-3.Q)	332	326,0 - 344,3	334	329,8 - 348,3	337	325,5 - 344,8	

Kruskal-wallis / ANOVA (Tukey test)



Şekil 1: Göz içi basıncı (GİB) dağılımı (mmHg)

SK (+) olan grup, SK (-) olan grup ve kontrol grubunda ortalama, superior ve inferior ganglion hücre kompleksi (GCC) değerleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 3). Yine gruplar arasında FLV ve GLV değerlerinde de anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 4).

Tablo 3:Grupların ganglion hücre kompleksi (GCC) parametrelerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		SK (-)		SK (+)		p
GCC								
Ortalama(μm)	Ort. $\pm$ s.s.	105,7 $\pm$ 6,9		105,4 $\pm$ 7,5		106,6 $\pm$ 7,2		0,794
	Med(1.Q-3.Q)	107	101,7 - 110,6	105	101,0 - 111,2	108	100,1 - 111,9	
Superior(μm)	Ort. $\pm$ s.s.	105,0 $\pm$ 6,9		104,6 $\pm$ 8,0		105,6 $\pm$ 7,0		0,864
	Med(1.Q-3.Q)	106	100,6 - 108,7	104	99,3 - 109,3	107	99,6 - 110,5	
İnferior(μm)	Ort. $\pm$ s.s.	106,4 $\pm$ 7,1		106,1 $\pm$ 7,3		107,5 $\pm$ 7,6		0,729
	Med(1.Q-3.Q)	107	101,8 - 112,7	105	102,0 - 110,9	109	100,2 - 113,7	
ANOVA								

Tablo 4:Grupların FLV ve GLV değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		SK (-)		SK (+)		p
FLV (%)	Ort.±s.s.	0,34 ± 0,55		0,24 ± 0,31		0,16 ± 0,22		0,434
	Med(1.Q-3.Q)	0,16	0,07 - 0,38	0,18	0,01 - 0,39	0,10	0,05 - 0,21	
GLV (%)	Ort.±s.s.	0,99 ± 1,65		0,96 ± 1,39		0,74 ± 1,25		0,717
	Med(1.Q-3.Q)	0,24	0,10 - 0,97	0,46	0,10 - 1,03	0,17	0,08 - 1,21	
Kruskal-wallis / ANOVA (Tukey test)								

SK (+) olan grup, SK (-) olan grup ve kontrol grubunda ortalama, superior ve inferior dış retinal tabaka (outer retinal layers-ORL) kalınlık değerleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5). Yine gruplar arasında ortalama, superior ve inferior retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık değerlerinde de anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 6).

Tablo 5: Grupların ORL kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		SK (-)		SK (+)		p
ORL								
Ortalama(μm)	Ort.±s.s.		179,6 ± 6,9		181,2 ± 9,4		181,0 ± 8,5	0,740
	Med(1.Q-3.Q)	180	174,1 - 184,6	183	175,5 - 186,8	180	175,7 - 186,1	
Superior(μm)	Ort.±s.s.		182,0 ± 7,4		183,2 ± 9,3		183,1 ± 8,5	0,825
	Med(1.Q-3.Q)	182	174,8 - 187,8	185	177,3 - 188,7	183	177,6 - 188,8	
İnferior(μm)	Ort.±s.s.		177,8 ± 7,2		179,2 ± 9,6		172,9 ± 30,1	0,401
	Med(1.Q-3.Q)	178	171,6 - 182,3	180	173,7 - 185,0	178	172,3 - 182,8	
ANOVA								

Tablo 6: Grupların retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		SK (-)		SK (+)		p
<i>RSLT</i>								
Ortalama(μm)	Ort.±s.s.		118,9 ± 10,9		120,1 ± 13,2		122,1 ± 9,7	0,541
	Med(1.Q-3.Q)	119	112,4 - 125,8	120	106,7 - 129,2	120	116,3 - 130,2	
Superior(μm)	Ort.±s.s.		119,9 ± 11,1		122,1 ± 14,3		124,5 ± 8,7	0,311
	Med(1.Q-3.Q)	123	110,7 - 126,1	122	110,8 - 131,0	124	118,8 - 128,6	
İnferior(μm)	Ort.±s.s.		118,0 ± 12,0		118,2 ± 13,6		119,5 ± 12,5	0,882
	Med(1.Q-3.Q)	115	109,3 - 124,9	119	105,8 - 127,0	116	111,7 - 125,0	

ANOVA

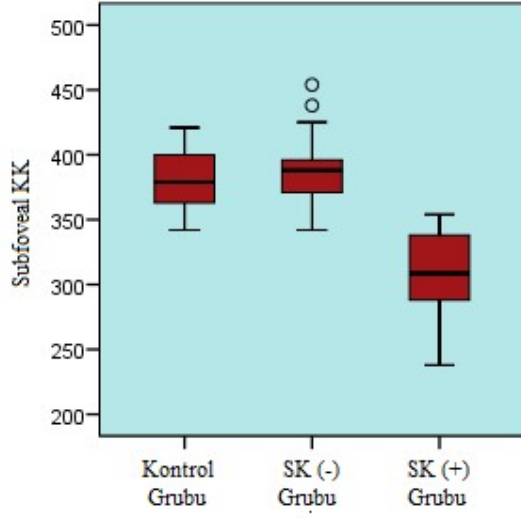
SK (+) olan grupta foveanın 750 μ m nasal, temporal, inferior ve superiorundan yapılan koroidal kalınlık ölçüm değerleri ve subfoveal koroidal kalınlık değeri; kontrol grubu ve SK (-) olan gruba göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubu ve SK (-) olan grupta foveanın 750 μ m nasal, temporal, inferior ve superiorundan yapılan koroidal kalınlık ölçüm değerleri ve subfoveal koroidal kalınlık değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 7). Şekil 2’de grupların subfoveal koroidal kalınlık dağılımı izlenmektedir.

Tablo 7: Grupların koroidal kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		SK (-)		SK (+)		p
<i>Foveadan 750 μm</i>								
Nasal KK	Ort.±s.s.		370,5 ± 27,4		369,2 ± 23,5		295,6 ± 37,3	0,000
	Med(1.Q-3.Q)	371	354,0 - 393,0	371	357,0 - 384,0	298	274,0 - 326,0	
Temporal KK	Ort.±s.s.		372,0 ± 23,4		375,3 ± 25,7		302,8 ± 34,7	0,000
	Med(1.Q-3.Q)	375	352,0 - 392,0	375	356,0 - 389,0	298	282,0 - 331,3	
İnferior KK	Ort.±s.s.		373,3 ± 27,2		375,8 ± 30,7		307,6 ± 32,7	0,000
	Med(1.Q-3.Q)	375	360,8 - 393,0	367	357,0 - 396,0	313	295,0 - 339,0	
Superior KK	Ort.±s.s.		371,5 ± 23,5		372,3 ± 27,6		304,8 ± 31,2	0,000
	Med(1.Q-3.Q)	375	353,0 - 388,0	371	363,0 - 392,0	309	294,0 - 326,0	
Subfoveal KK	Ort.±s.s.		381,7 ± 23,8		387,0 ± 24,7		308,6 ± 31,4	0,000
	Med(1.Q-3.Q)	379	363,0 - 401,0	388	371,0 - 396,0	309	284,8 - 339,0	

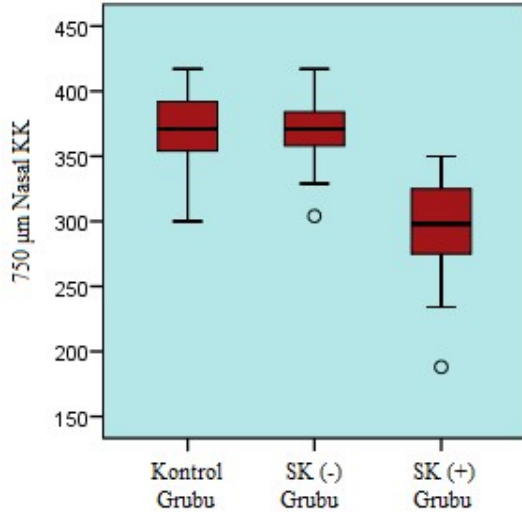
KK:Koroidal Kalınlık

ANOVA (Tukey test)

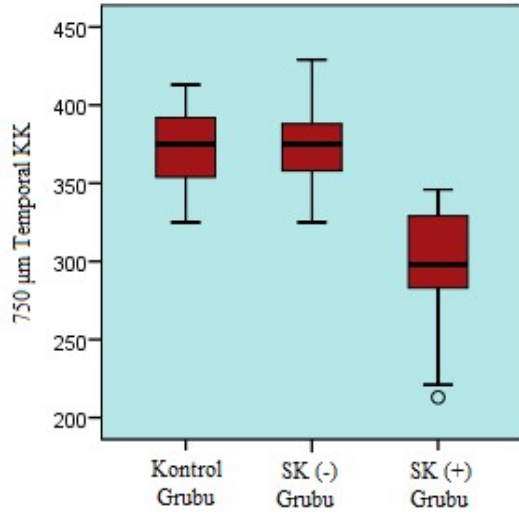


Şekil 2: Subfoveal koroidal kalınlık (KK) dağılımı (µm)

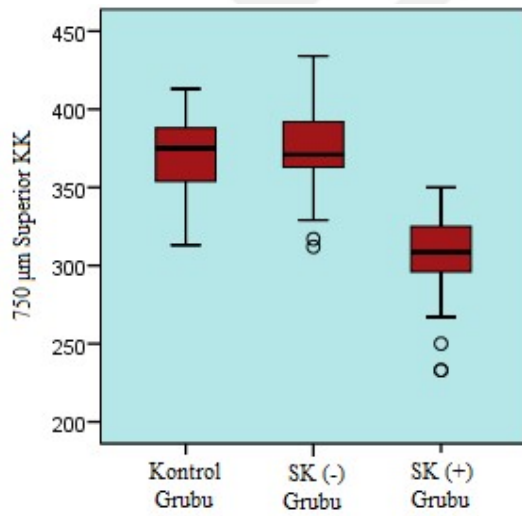
Şekil 3,4,5 ve 6'da grupların sırasıyla foveadan 750 µm uzaklıktaki nasal, temporal, superior ve inferior koroidal kalınlık dağılımları izlenmektedir.



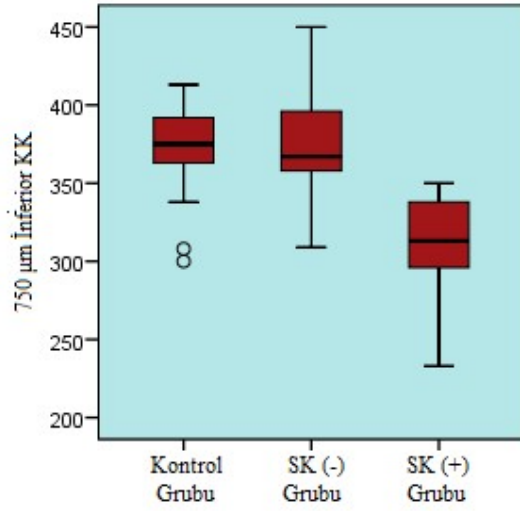
Şekil 3: Foveadan 750 µm nasaldaki koroidal kalınlık (KK) dağılımı (µm)



Şekil 4: Foveadan 750 µm temporaldeki koroidal kalınlık (KK) dağılımı (µm)

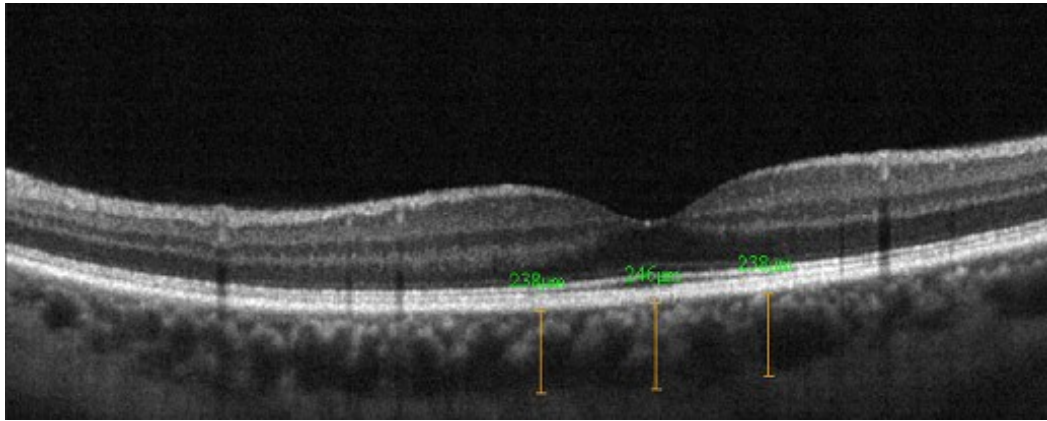


Şekil 5: Foveadan 750 µm superiordaki koroidal kalınlık (KK) dağılımı (µm)

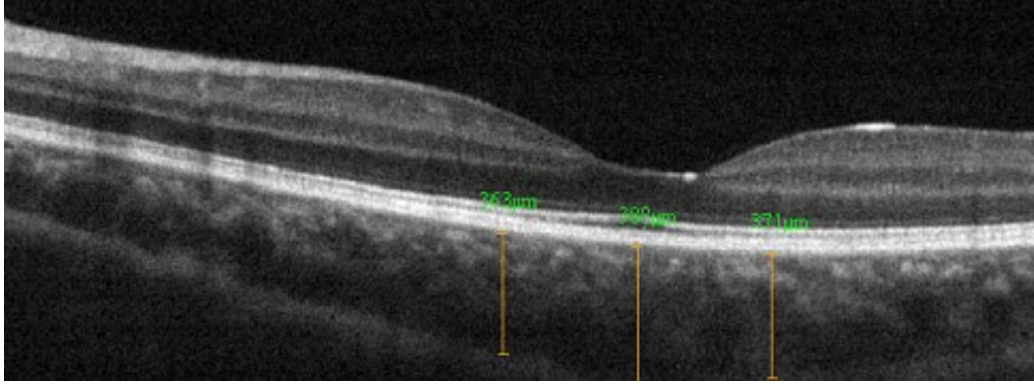


Şekil 6: Foveadan 750 μm inferiordaki koroidal kalınlık (KK) dağılımı (μm)

Resim 2’de SK (+) olan bir olgunun, Resim 3’te de kontrol grubundan sağlıklı bir olgunun subfoveal KK ölçümü ile foveadan 750 μm inferiordaki ve superiordaki koroidal kalınlık ölçümleri gösterilmektedir.



Resim 2:SK (+) olan bir olgunun subfoveal KK ölçümü ile foveadan 750 μm inferiordaki ve superiordaki koroidal kalınlık ölçümleri



Resim 3:Kontrol grubundan sağlıklı bir olgunun subfoveal KK ölçümü ile foveadan 750 µm inferiordaki ve superiordaki koroidal kalınlık ölçümleri

Hastalara ne kadar zamandır SK kullandığı ve ne sıklıkta kullandığı sorgulandığında SK (-) olan grup ve SK (+) olan grup arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmemiştir. Fakat SK (-) olan grup ile SK (+) olan grup arasında en son ne zaman kullandığı ve kullanım miktarı sorgulandığında anlamlı ($p < 0,05$) olarak farklılık görülmüş ve SK (-) olan gruptaki hastaların en son kullandığı zaman üzerinden daha çok süre geçtiği ve kullanım miktarlarının bu hastalarda daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu iki grup arasında diğer madde kullanım öyküleri açısından anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların SK kullanım özellikleri ve diğer madde kullanım öyküleri yönünden karşılaştırılması

		SK(-)		SK(+)		p
		Ort.±s.s.	Med(1.Q-3.Q)	Ort.±	Med(1.Q-3.Q)	
SK Kullanım Süresi (ay)		22,1 ± 14,7	21 12 - 36	23,4 ± 13,1	24,0 12,0 - 36,0	0,635
Son Kullanma Zamanı (gün)		170 ± 173	75 30 - 360	3,4 ± 2,6	2,0 1,0 - 7,0	0,000
Kullanım Sıklığı (gün/hafta)		4,8 ± 2,7	7 2 - 7	4,4 ± 2,6	4,0 2,0 - 7,0	0,660
Kullanım Miktarı (gr/gün)		3,1 ± 2,7	2 1 - 3	2,4 ± 3,7	1,0 1,0 - 2,0	0,011
Alkol	Var	14 46,7%		16 53,3%		0,606
Öyküsü	Yok	16 53,3%		14 46,7%		
Sigara	Var	28 93,3%		30 100,0%		0,150
Öyküsü	Yok	2 6,7%		0 0,0%		
Esrar	Var	20 66,7%		26 86,7%		0,067
Öyküsü	Yok	10 33,3%		4 13,3%		
Extacy	Var	10 33,3%		7 23,3%		0,390
Öyküsü	Yok	20 66,7%		23 76,7%		
Kokain	Var	3 10,0%		1 3,3%		0,301
Öyküsü	Yok	27 90,0%		29 96,7%		
Eroin	Var	2 6,7%		1 3,3%		1,000
Öyküsü	Yok	28 93,3%		29 96,7%		
Bzd	Var	0 0,0%		1 3,3%		1,000
Öyküsü	Yok	30 100,0%		29 96,7%		
Uçucu	Var	1 3,3%		1 3,3%		1,000
Madde	Yok	29 96,7%		29 96,7%		
Diğer	Var	1 3,3%		0 0,0%		1,000
	Yok	29 96,7%		30 100,0%		

Bzd: Benzodiazepin

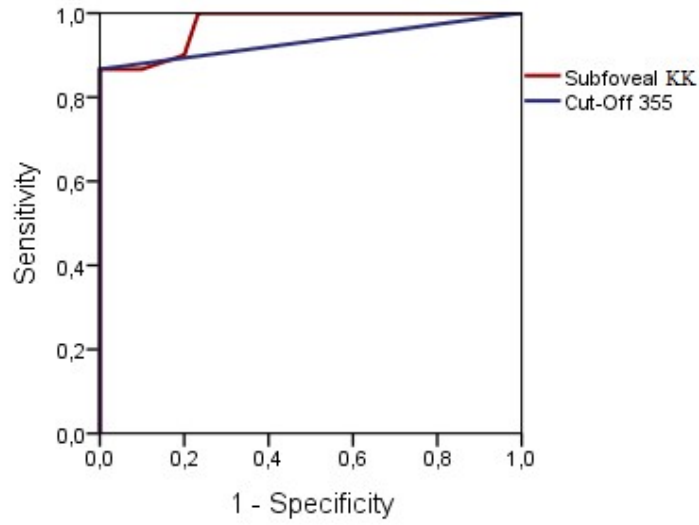
Mann-whitney u test / Ki-kare test (Fischer test)

SK (+) olan grup ve kontrol grubunun öngörüsünde subfoveal koroidal kalınlığın anlamlı ($p < 0,05$) [AUC 0,973 (0,941-1,00)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 9). SK (+) olan grup ve kontrol grubunun öngörüsünde subfoveal koroidal kalınlık için en yüksek eğri altı alanı olan ($p < 0,05$) [AUC 0,968 (0,931-1,00)] kestirim değerideğeri **355** μm olarak belirlenmiştir. Şekil 7’de SK (+) olan grup ve kontrol grubu arasındaki koroidal kalınlık ROC eğrisi grafiği izlenmektedir.

Tablo 9: SK (+) olan grup ve kontrol grubu arasındaki koroidal kalınlık ROC eğrisi tablosu

	AUC	%95 GA	p
Subfoveal Koroidal Kalınlık	0,973	0,941 - 1,000	0,000
Subfoveal Koroidal Kalınlık Kestirim Değeri 355	0,968	0,931 - 1,000	0,000
Duyarlılık			100%
Pozitif Kestirim			88,2%
Özgüllük			86,7%
Negatif Kestirim			100%

ROC Eğrisi



Şekil 7: SK (+) olan grup ve kontrol grubu arasındaki koroidal kalınlık ROC eğrisi grafiği

TARTIŞMA

Kannabinoidler, kendilerine özgü reseptörler üzerinden etki gösteren çeşitli kimyasal bileşiklerin oluşturduğu bir sınıftır (2). En çok bilinen kannabinoid, bir fitokannabinoid olan Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC) olup; kannabis bitkisinin primer fizyoaktif komponentidir (3). SK, laboratuvar ortamında oluşturulan, esrarın (marihuana) içeriğinde bulunan THC maddesi benzeri etki yapması beklenen bir uyuşturucu türüdür (4). SK'ler, doğal olan grupla (marihuana) benzer özellikleri gösterebilir de reseptörlere bağlanma afiniteleri 4-5 kat daha yüksektir. Bu durum ise SK'lerin çok zararlı, önceden kestirilemez güçlü etkiler yaratmasına sebep olmaktadır (1,4). Bağımlılık yapan maddelerden sentetik bir kannabinoid olan bonzai, son yıllarda hızla yaygınlaşarak önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Sistemik yönden oluşturduğu toksik etkiler üzerine birçok çalışma, hatta bildirilmiş ölüm vakası serileri mevcuttur. Bununla birlikte oküler sistem üzerine etkilerini bildiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Ratların çeşitli oküler dokularında CB1 reseptörü mRNA'sı tespit edilmiş ve bu reseptör siliyer cisim ve iriste, retina ve koroide göre daha fazla bulunmuştur (69). Benzer şekilde, insanlarda da CB1 reseptörü mRNA'sının çoğunun siliyer cisimde olduğu gösterilmiştir (70). Daha sonra, CB1 reseptörlerinin doğrudan bir kanıtı olan CB1 reseptör proteininin insan siliyer epitelinde, kornea epitelinde ve endotelinde, trabeküler ağda, Schlemm kanalında, siliyer kasta ve siliyer cisim ve retinanın kan damarlarında yaygın olarak dağıldığı gösterilmiştir (8). CB2 reseptörleri ise sadece retinal pigment epitelinde eksprese edilmektedir (71). Bu nedenle, eksojen kannabinoidlere maruz kalma, sinyal iletimi, foto-transdüksiyon gibi çeşitli retinal süreçleri, GİB kontrolünü ve muhtemelen koroidal yapıyı değiştirebilir (72,73). Çalışmamızda, eksojen bir SK olan "Bonzai" nin GİB, retina ve koroid üzerindeki potansiyel etkileri değerlendirilmiştir.

SK taramasında idrar tahlili pozitif gelen 30 hastanın 30 gözü SK'lerin olası subakut etkileri yönünden; idrar tahlili negatif gelen 30 hastanın 30 gözü ise SK'lerin olası kronik etkileri yönünden ele alındı ve idrar tahlili pozitif gelen grupta diğer iki gruba göre göz içi basıncının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü. GİB düşüşü ile ilgili olarak,

kanabinoidleri değerlendiren belirli sayıda makale 1970'lere kadar uzanmaktadır (9). Sonuçlarımızla uyumlu olarak, oral Δ^9 -THC, BW146Y ve nabilone ve Δ^9 -THC, Δ^8 -THC ve 11-OH-THC 'nin intravenöz uygulamasını değerlendiren önceki klinik çalışmalar, 3 ila 4 saate kadar sürdürülen benzer GİB düşüşü göstermiştir (74-77). Sentetik bir kanabinoid olan WIN 55212-2'nin glokom hastalarında topikal uygulaması, 1 saatte GİB'de %20-30 oranında azalma göstermiştir (78). Ayrıca farklı kannabinoid birleşiklerinin farklı uygulama yollarıyla da (inhale Δ^9 -THC (8,79), oral (80), intravenöz (81)) göz içi basıncını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, kanabinoidlerin GİB'yi nasıl azalttığına dair kesin mekanizma hala açıklığa kavuşturulamamıştır. Yukarıda belirtilen CB1 reseptörlerinin dağılımı göz önüne alındığında, aköz üretimde azalma, uveoskleral akışta artış, siliyer kasın kasılmasıyla konvansiyonel dışa akımın güçlenmesi ve kanabinoid yıkım ürünleriyle bir prostaglandin yolunun aktive olması gibi glokomla ilgili tüm mekanizmalar daha önce önerilmiştir (82, 83).

Çalışmamızda SK'lerin makula ve retinanın nöronal elemanları üzerine yapısal etkileri incelendiğinde; kontrol grubu ile sentetik kannabinoid taramasında idrar tahlili pozitif gelen ve idrar tahlili negatif gelen grup arasında santral makuler kalınlık, ganglion hücre kompleksi, retina sinir lifi tabakası ve dış retinal tabaka kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu da subakut yada kronik olarak sentetik kannabinoidlerin retina üzerinde strüktürel bir toksisiteye neden olmadığını göstermektedir. Konu ile ilgili olarak çeşitli çalışmalarda kannabinoidlerin Parkinson (84), Alzheimer (85), multipl skleroz (86) ve Huntington hastalığı (87) gibi merkezi sinir sistemi nörodejeneratif hastalıklarında nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Kanabinoidlerin nöroprotektif etkisi, farklı etki mekanizmaları aracılığıyla gerçekleşmektedir (88). Buna göre, presinaptik kannabinoid reseptörlerin aktivasyonu, retrograd şekilde glutamat salınmasını inhibe ederek, nöronal uyarılabilirliğin kontrolünü ve sinaptik plastisitenin regülasyonunu sağlar (88,89). Bu aktivasyon, aynı zamanda oligodendroglial hücrelerinde nöromodülasyon mekanizmaları yoluyla nöronal hayatta kalmayı artıran beyin-türevi nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonunu artırır (90,91). Ayrıca, CB2 reseptörlerinin aktivasyonu multipl skleroz hastalarında gösterildiği gibi mikrogliya, makrofajlar ve dendritik hücreler üzerinde nöronal inflamasyonu modüle ederek ve endokanabinoid (AEA, 2-AG)'lerin otokrin salınımını arttırarak nöroprotektif etki göstermektedir (92). Benzer şekilde, hem in vitro hem de in vivo olarak CB1/CB2 olmayan reseptörler aracılığıyla endokanabinoidlerin (AEA) nöroprotektif etkisinin kanıtları vardır (93-95). Diğer yandan, diğer kannabinoidlerin (HU-211) glutamatın

NMDA reseptörleri aracılığıyla indüklediği toksik yolun eksitotoksitesini direkt olarak engelleyerek nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir (96). Bazı kannabinoidlerin de oksidatif strese maruz kalan retina ganglion hücrelerinde yeni bir nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (97,98). Buna karşın; Colasanti'nin $\Delta 9$ -THC'ün bir metaboliti olan 11-hidroksi- $\Delta 9$ -THC ve sentetik bir kannabinoid olan 1-nantradol ile yaptığı bir çalışmada ratlarda oküler toksisite bulgusu izlenmezken, elektroensefalogram ile kaydedilen nörotoksisite bulgularına rastlanmıştır (99). Yine Cha ve ark. farelerde birer sentetik kannabinoid olan JWH-081 ve JWH-210'un nörotoksik etkilerini araştırmış ve histopatolojik incelemelerde özellikle nukleus accumbens çekirdek zarı olmak üzere nöronal hücrelerde hasarlanma tespit etmiştir (100).

SK'lerin koroidal kalınlık üzerine etkisine baktığımızda; SK yönünden idrar taraması pozitif grupta koroidal kalınlık değerlerinin kontrol grubu ve SK yönünden idrar taraması negatif gelen gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu; kontrol grubu ve SK yönünden idrar taraması negatif olan grupta ise koroidal kalınlık değerleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını görmekteyiz. Bu durum bize sentetik kannabinoidlerin koroid kalınlığını azaltma yönündeki vasküler etkilerinin kendisi ve/veya metabolitlerinin etki gösterdiği akut/subakut dönemle sınırlı olduğuna işaret etmektedir. Konu ile ilgili olarak literatürde 1998 de, CB1 reseptörlerinin düz kas lifleri ve aort endotelinde (101) ve daha sonra ise sıgır oftalmik arterinde de varlığı gösterilmiştir (102). Romano ve ark. yaptığı bu çalışmada kannabinoid agonistlerinin oftalmik arter üzerindeki CB1 reseptörlerini uyarması ile c-GMP ve nitrik oksit yolları üzerinden K⁺ kanallarının aktivasyonunu sağlayarak doz bağımlı vazodilatör etki yaptığı rapor edilmiştir (102). Green ve ark. ise bir başka çalışmada $\Delta 9$ -THC'ün iris, siliyer cisim ve koroidde kan akımını arttırdığını göstermişlerdir (103). Yine benzer bir çalışma ile Plange ve ark. tarafından $\Delta 9$ -THC'ün retinal hemodinamikler üzerine etkisi incelenmiş ve oral $\Delta 9$ -THC alımından 2 saat sonra retinal arteriovenöz pasaj süresinin anlamlı bir şekilde kısaldığı yani $\Delta 9$ -THC'ün retinal hemodinamiği artırdığı gösterilmiş ve oküler dolaşım bozukluklarında faydalı olabileceği öne sürülmüştür (104). Kannabinoidlerin koroid kalınlığı üzerine etkisi ise ilk kez bizim çalışmamızda değerlendirilmiş ve kannabinoidlerin koroid kalınlığını azalttığı gösterilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda kannabinoidlerin hem vazodilatasyona hem de vazokonstriksiyona neden olan vazoaktif etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (105-107).

Vasodilatatif etkiler esas olarak periferik damar ağında görülürken, santral sinir sistemi damar ağında ise felce neden olabilecek geçici vazokonstriktif etkilerin görülebildiği belirtilmiştir (108-110). Bu çalışmada, seropozitif grupta SK maruziyetinin akut fazını gösteren bir koroid incelenmesi ile karşılaşılmıştır ve bu da bize SK'lerin merkezi sinir sisteminde olduğu gibi koroidde de geçici bir vazokonstriktif etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

Yaş, cinsiyet ve aksiyel uzunluk (yüksek refraksiyon kusurları) koroid kalınlığını etkilemektedir (111-113). Bu nedenle çalışmada sferik ve silindirik değerleri ± 1 dioptri ve üzeri olanlar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışmada kontrol grubu ve hasta gruplarının cinsiyetleri aynı; yaş, refraksiyon ve koroid ölçümü sırasında alınan sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi özellikleri ise benzer olup aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışma gruplarının bu parametreler açısından homojen olması bu çalışmanın güçlü yönlerinden biridir. Ayrıca önceki birçok çalışmada koroid kalınlığının diüurnal ritimden etkilendiği gösterilmiştir (114-117). Lee ve ark. yaptığı bir çalışmada sabah 08:00 ve akşam 17:00 arası yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinde 13 μm değişme (diüurnal varyasyon) saptamıştır (118). Bu çalışmada her 3 gruptan elde edilen ölçümler diüurnal değişikliklerden kaynaklanan koroid kalınlığı değişikliği olasılığını en aza indirmek için sınırlı bir süre (14:00-16:00) içinde gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından birisi bonzai denilen maddenin bir sokak karışımı olması ve bu sebeple çalışmaya alınan hastaların kullandıkları sentetik kannabinoid türevleri ve/veya içerik konsantrasyonlarında bir homojenlik sağlanamamasıdır. Ayrıca bu hastalarda ek madde kullanım öyküsü de mevcuttur ve bu maddelerin de koroid kalınlığına uzun süreli bir etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Kang ve ark. yaptığı bir çalışmada etanolün akut fazda koroid kalınlığında bir artışa neden olduğunu, sonrasında bu kalınlığın azalarak başlangıç seviyelerine geri döndüğünü göstermiştir (119). Sigaranın ise akut etkiyle koroid kalınlığını arttırdığını (120), azalttığını (121,122) ve etkisiz (123) olduğunu söyleyen çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Ancak çalışmamızda diğer maddelerden kaynaklanabilecek koroid kalınlığı değişikliği olasılığını en aza indirmek için bonzai dışında ek madde kullanımı bulunanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca idrar tahliliyle de; saptanabilen, SK dışındaki tüm psikoaktif maddeler yönünden negatiflik doğrulanmış ve yalnızca SK kullanımı kanıtlanmıştır. SK taraması için kullanılan kit, idrarda JWH-018, JWH-073, AM-2201'i ve

metabolitlerini saptayabildiğinden izlenen oküler etkilerin bu bileşiklerden kaynaklandığı çok muhtemeldir.

Çalışmamızda SK'lerin idrar pozitifliği/negatifliği dikkate alınarak koroid kalınlık kestirim değeri olarak 355 mikron tanımlandığında %100 sensitif ve %86,7 spesifikle %88,2 pozitif prediktif %100 negatif prediktiflikte bir klinik bioişaretleyici elde etme durumunun varlığına da işaret etmemiz gerekmektedir. Koroid kalınlığının "sentetik kanabinoid" kullanımı açısından ikincil -destekleyici bir biomarker (işaretleyici) olarak kullanılması özellikle adli tıp/adli psikiyatri uygulamalarında çok değerli bir araç olma özelliği taşıyabilir. Çünkü "narkotik piyasasına" her geçen gün yeni bir kanabinoid türevi eklenmekte; "uyuşturucu karışımların" içeriği günden güne değişmekte ve bu maddeleri tespit etmeye yarayan laboratuvar kitleri kısa sürede yetersiz hale gelmektedir. Şüpheli ve seçilmiş olgularda koroid kalınlığına bakılması ilaç kullanımı varlığını destekleyen bir unsur olarak değerlendirilmelidir.

Santral seröz korioretinopati (SSKR) patofizyolojisinde koroidal damarlarda sirkülasyonun bozulduğu, koroid vazodilatasyonu ve ardından hidrostatik dengelerin de bozulmasıyla koroidal vasküler geçirgenlikte artışın meydana geldiği ifade edilmekte ve SSKR hastalarında subfoveal koroid kalınlığında artış izlenmektedir (67,124,125). Yine preeklampside de koroidal arteriyollerin yoğun spazmı sonucu gelişen koroidal iskemi ve buna bağlı olarak artan damar geçirgenliğinin sonucunda subretinal alanda seröz sıvı birikimi meydana geldiği düşünülmekte (126) ve subfoveal koroid kalınlığında artış dikkati çekmektedir (127,128). Nöropsişik ve diğer ağır kardiovasküler yan etkilerinden arındırılmış sentetik kannabinoidler ise koroid kan akımını arttırarak bilhassa SSKR ve preeklampside koroid üzerinde meydana gelen bu olumsuz tabloyu geri çevirebilir ve bu hastalıkların tedavisinde faydalı etkiler gösterebilirler.

Sonuç olarak her ne kadar "Bonzai", bir SK ilaç kötüye kullanımına örnek ise de klinik gözlemimiz bir "SK türevi" nin oküler kan akımını olumlu yönden düzeltebileceği ve böylece bir terapötik değer kazanabileceği yönündedir. Bu konu üzerinde kapsamlı yeni çalışmaların gerçekleştirilmesi yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1.Sarımehmetoğlu, AC, Helvacı A. Madde Bağımlılığı ve Kardiyovasküler Sistem. Okmeydani Tıp Derg 2014; 30(Ek sayı 2): 99-103.
2. Russo EB and Grotenhermen F. The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside. 2014.
- 3.Guindon J and Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. CNS Neurol Disord Drug Targets 2009; 8: 403-421. 2009/10/21. DOI: 10.2174/187152709789824660.
- 4.Vardakou I, Pistos C and Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. Toxicology Letters 2010; 197: 157-162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.06.002>.
- 5.Çoban M. The rise of synthetic marijuana in Turkey: the Bonzai phenomenon of the 2010s. Addicta Turkish J Addict 2014; 1: 41-62.
- 6.Understanding the 'Spice' phenomenon. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009.
7. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? Prog Lipid Res 2011;50:193-211.
- 8.Straiker A, Maguire C, Mackie K, Lindsey J. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. Invest Ophthalmol Visual Sci 1999; 40:2442-8.

9. Hepler RS, Frank IR. Marihuana smoking and intraocular pressure (letter). JAMA 1971; 217:1392.
10. Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Vecinoa E. Cannabinoid applications in glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011;86(1):16–23.
11. Parver LM. Temperature modulating action of choroidal blood flow. Eye (Lond) 1991; 5:181-5.
12. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res 2010; 29:144-68.
13. Drummer O, Odell M. The Forensic Pharmacology Of Drugs Of Abuse. London:Arnold, 2001.
14. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc 1964; 86:1646-1647.
15. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International union of pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Rev 2002; 54: 161-202.
16. Gurney SM, Scott KS, Kacinko SL, et al. Pharmacology, Toxicology, and Adverse Effects of Synthetic Cannabinoid Drugs. Forensic Sci Rev 2014; 26: 53-78. 2014/01/01.

17. Akgül A, Aşıcıoğlu F. Uyuşturucu Maddelerde Yeni Trendler ve Erken Uyarı Sistemi. Demir OÖ, Sever M, Örgütlü Suçlar ve Yeni Trendler. Ankara: Polis Akademisi Yayınları; 2011.p. 29-56.
18. Recommended Methods for The Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials, UNODC. https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48_Synthetic_Cannabinoids_ENG.pdf Accessed November 16, 2015.
19. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. Curr Med Chem 1999; 6:635-664.
20. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. Prog Neurobiol 1999; 58:315-348.
21. Hájos N, Freund TF. Distinct cannabinoid sensitive receptors regulate hippocampal excitation and inhibition. Chem Phys Lipids 2002; 121:73-82.
22. McCarberg BH, Barkin RL. The future of cannabinoids as analgesic agents: A pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacodynamic overview. Am J Ther 2007; 14:475-483.
23. Ashton JC, Wright JL, McPartland JM, Tyndall JDA. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor ligand specificity and the development of CB2-selective agonists. Curr Med Chem 2008; 15:1428-1443.
24. Wintermeyer A, Möller I, Thevis M, et al. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. Anal Bioanal Chem 2010; 398:2141-2153.

25. Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology* 2010; 215:598-605.
26. Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolón RM, Ramos JA, Guzmán M. Cannabinoid CB2 receptor: A new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:39-45.
27. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. *Br.J.Ophthalmol.* 88.5 (2004): 708-13.
28. Laine K, Järvinen K, Pate DW, Urtti A, Järvinen T. Effect of the enzyme inhibitor, phenylmethylsulfonyl fluoride, on the IOP profiles of topical anandamides. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 43.2 (2002): 393-97.
29. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend* 2012; 120:238-241.
30. Synthetic cannabinoids in herbal products, UNODC. http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf. Accessed November 21, 2015.
31. Evren C, Bozkurt M. Sentetik kannabinoidler: son yılların krizi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2013;26:1-11.

32. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom.* 2009 May;44(5):832-7.
33. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics* 2003; 42: 327-360.
34. Wood DM, Dargan PI. Novel psychoactive substances: How to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit* 2012; 34:363-367.
35. Hudson S, Ramsey J, King L, et al. Use of high resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in “herbal high” products. *J Anal Toxicol* 2010; 34:252-260.
36. Eminler AT, Yıldırım M, Uslan Mİ, Köksal AŞ, Parlak E. Sentetik Kannabinoidler (BONZAİ) ve Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri: “Kannabinoid Hiperemezis Sendromu” *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2014;Cilt.18/4;461-463.
37. Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here today, gone tomorrow and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones bath salts), Kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol* 2012; 8:15-32.
38. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: A case series and review. *J Emerg Med* 2013; 44:360-366.
39. Merola G, Aturkib Z, D’Oraziob G, et al. Analysis of synthetic cannabinoids in herbal blends by means of nano-liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2012; 71:45-53.

40. Gregori A, Damiano F, Bonavia M, Mileo V, Varani F, Monfreda M. Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products. *Science and Justice* 2012.
41. Dresen S, Kneisel S, Weinmann W, Zimmermann R, Auwärter V. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *J Mass Spectrom* 2011; 46:163-171.
42. Hutter M, Broecker S, Kneise SI, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom* 2012; 47:54-65.
43. Elsohly MA, Gul W, Wanas AS, Radwan MM. Synthetic cannabinoids: analysis and metabolites. *Life Sci* 2014;97(1):78-90.
44. Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 903:95-101.
45. Azar NF, Davis EA. Embryology of the eye. In: Yanoff MY, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Saint Louis: Mosby Company, 1998: 22-27.
46. Akar S, Akyol S. Retina Hastalıkları, Aydın P, Akova YA.(ed). *Temel Göz Hastalıkları* 2.baskı. Ankara; Güneş Kitabevi Ltd Şti. 2010; 513-535.

47. O'Dwyer PA. Anatomi. Başkan CA (ed). Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri: Temel ve Klinik Bilimler Kursu, Cilt 2. Amerikan Oftalmoloji Akademisi. Güneş Kitabevleri. 2007-2008; 43-92.

48. Marmor MF. Retina pigment epiteli. Editör: Yetik H, Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 775–778.

49. Aydın P, Akova YA, editörler. Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001.

50. Özdek ŞC, Önal M. Retina sinir lifi analizatörü ile retina sinir lifi değerlendirmesi. Retina-Vitreus 1999;7: 12–17.

51. Guyer DR, Schachat AP, Green WR. The choroid: structural considerations. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989. p.17-31.

52. Şeftalioğlu A. İnsan Embriyolojisi. 4. Baskı. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2003.

53. Snell RS, Lemp MA. Clinical Anatomy of the Eye. 2nd ed. USA: Blackwell Science, Inc; 1998.

54. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010 Mar;29(2):144-68.

55. Ernest JT. Choroidal circulation. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989. p.67.
56. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. Vision Res. 1995 Jan; 35(1):37-50.
57. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1994;112:1584-1589.
58. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. Ophthalmology. 1995;102:217-229.
59. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1995;113:586-596.
60. Tekeli O. Glokomda optik koherens tomografi. T Klin J Opht. 2012;5:46-53.
61. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi ve uygulamadaki yenilikler. Turk J Ophthalmol. 2008;38:168-175.
62. Aydın A. Optik Koherens Tomografinin Glokom Tanı ve Takibinde Yeri. Glo-Kat 2011;6:Özel Sayı:20-26.
63. Batioğlu F. Optik koherens tomografi temel prensipler. T Klin J Ophthalmol - Special Topics 2010;3 (1):1-11.

64. Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clin Exp Optom* 2007;90:317-335.
65. Nassif N, Cense B, Park BH, et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2004;29:480-482.
66. Chen TC, Cense B, Pierce MC, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultrahigh speed, ultrahigh resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1715-1720.
67. Imamura F, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009;29:1469-1473.
68. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, and Duker JS. Reproducibility of Choroidal Thickness Measurements Across Three Spectral Domain Optical Coherence Tomography Systems. *Ophthalmology* . 2012 January; 119(1): 119–123.
69. Porcella A, Casellas P, Gessa GL, et al. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 58: 240-245. 1998/08/01. DOI: 10.1016/s0169-328x(98)00105-3.
70. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, et al. The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 1123-1127. 2000/04/13. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.01027.x.

71. Wei Y, Wang X and Wang L. Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2009; 15: 1243-1251. 2009/06/24.
72. Nucci C, Bari M, Spanò A, et al. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. *Prog Brain Res* 2008; 173: 451-464. 2008/10/22. DOI: 10.1016/s0079-6123(08)01131-x.
73. Cairns EA, Baldrige WH and Kelly ME. The Endocannabinoid System as a Therapeutic Target in Glaucoma. *Neural Plast* 2016; 2016: 9364091. 2016/02/18. DOI: 10.1155/2016/9364091.
74. Newell FW, Stark P, Jay WM, et al. Nabilone: a pressure-reducing synthetic benzopyran in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1979; 86: 156-160. 1979/01/01. DOI: 10.1016/s0161-6420(79)35539-7.
75. Tiedeman JS, Shields MB, Weber PA, et al. Effect of synthetic cannabinoids on elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1981; 88: 270-277. 1981/03/01. DOI: 10.1016/s0161-6420(81)35052-0.
76. Perez-Reyes M, Wagner D, Wall M, et al. Intravenous administration of cannabinoids and intraocular pressure. *The Pharmacology of Marihuana* (eds MC Braude, S Szara) pp 1976: 829-832.
77. Cooler P and Gregg JM. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on intraocular pressure in humans. *South Med J* 1977; 70: 951-954. 1977/08/01. DOI: 10.1097/00007611-197708000-00016.

78. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, et al. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 409-412. 2001/02/13. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2000.01401.x.
79. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, et al. Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology* 1980; 87: 222-228. 1980/03/01. DOI: 10.1016/s0161-6420(80)35258-5.
80. Merritt J, McKinnon S, Armstrong J, et al. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol in heterogeneous glaucomas. *Annals of Ophthalmology* 1980; 12: 947-950.
81. Purnell WD and Gregg JM. Delta(9)-tetrahydrocannabinol,, euphoria and intraocular pressure in man. *Ann Ophthalmol* 1975; 7: 921-923. 1975/07/01.
82. Hingorani T, Gul W, Elsohly M, et al. Effect of ion pairing on in vitro transcorneal permeability of a $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol prodrug: potential in glaucoma therapy. *J Pharm Sci* 2012; 101: 616-626. 2011/10/13. DOI: 10.1002/jps.22791.
83. Hepler RS, Frank IM and Petrus R. Ocular effects of marihuana smoking. *The Pharmacology of Marihuana* 1976; 1.
84. Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson.s disease. *Neurobiol Dis*. 2005;19:96-107.

85. Ramirez BG, Blazquez C, Gomez DP, Guzman M, De Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci.* 2005;25:1904-13.
86. Centonze D, Rossi S, Finazzi-Agro A, Benardi G, Maccarrone M. The (endo)cannabinoid system in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;82:171- 86.
87. Maccarrone M, Battista N, Centonze D. The endocannabinoid pathway in Huntington's disease: a comparison with other neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol.* 2007;81:349-79.
88. Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos Y, Guzman M. Mechanisms of control of neuron survival by the endocannabinoid system. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2279-88.
89. Marsicano G, Goodenough S, Monory K, et al. CB1 cannabinoid receptors on-demand defense against excitotoxicity. *Science.* 2003;302:84-8.
90. Khaspekov LG, Brenz MS, Frumkina LE, Hermann H, Marsicano G, Lutz B. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in cannabinoid-dependent protection against excitotoxicity. *Eur J Neurosci.* 2004;19:1691-8.
91. Molina-Holgado E, Vela JM, Arevalo-Martin A, et al. Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: Involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling. *J Neurosci.* 2002;22:9742-53.

92. Eljaschewitsch E, Witting A, Mawrin C, et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron*. 2006;49:67-79.
93. Veldhuis WB, van der Stelt M, Wadman MW, et al. Neuroprotection by the endogenous cannabinoid anandamide and arvanil against in vivo excitotoxicity in the rat: role of vanilloid receptors and lipoxygenases. *J Neurosci*. 2003;23:4127-33.
94. Liu J, Wang L, Harvey –White J, et al. A biosynthetic pathway for anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:13345-50.
95. Van der Stelt M, Veldhuis WB, van Haaften GW, et al. Exogenous anandamide protects rat brain against acute neuronal injury in vivo. *J Neurosci*. 2001;21:157-60.
96. Vink R, Nimmo AJ. Multifunctional drugs for head injury. *Neurotherapeutics*. 2009;6:28-42.
97. Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behl C. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem*. 2002;80:448-56.
98. Twitchell W, Brown S, Mackie K. Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channel in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophysiol*. 1997;78:43-50.
99. Colasanti BK. Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicity in response to 11-hydroxy-delta 9-tetrahydrocannabinol and 1-nantradol. *J Ocul Pharmacol*. 1985 Summer;1(2):123-35.

100. Cha HJ, Seong YH, Song MJ, et al. Neurotoxicity of Synthetic Cannabinoids JWH-081 and JWH-210. *Biomol Ther (Seoul)*. 2015 Nov;23(6):597-603.

101. Sugiura T, Kodaka T, Nakane S, Kishimoto S, Kondo S, Waku K. Detection of an endogenous cannabimimetic molecule, 2-arachidonoylglycerol, and cannabinoid CB1 receptor mRNA in human vascular cells: is 2-arachidonoylglycerol a possible vasomodulator?. *J Biochem Biophys Res Commun*. 1998;243:838-43.

102. Romano MR, Lograno MD. Cannabinoid agonists induce relaxation in the bovine ophthalmic artery for CB1 receptors, nitric oxide and potassium channels. *Br J Pharmacol*. 2006;147:917-25.

103. Green K, Wynn H, Padgett D. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on ocular blood flow and aqueous humor formation. *Exp Eye Res* 1978;26:65– 69.

104. Plange N, Arend KO, Kaup M, et al. Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jan;143(1):173-4. Epub 2006 Aug 31.

105. Randall MD, Kendall DA, O'Sullivan S. The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2004 May;142(1):20-6. doi: 10.1038/sj.bjp.0705725. PMID: 15131000; PMCID: PMC1574918.

106. Ribuo C, Lamontagne D, Godin-Ribuo D. Effets cardiaques et vasculaires des cannabinoïdes: vers une utilisation thérapeutique en cardiologie? [Cardiac and vascular effects of cannabinoids: toward a therapeutic use?]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2005 Mar;54(2):89-96. French. doi: 10.1016/j.ancard.2004.11.011. PMID: 15828464.

107. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;42(S1):58S-63S. doi: 10.1002/j.1552-4604.2002.tb06004.x. PMID: 12412837.
108. Thanvi BR, Treadwell SD. Cannabis and stroke: is there a link? *Postgrad Med J*. 2009 Feb;85(1000):80-3. doi: 10.1136/pgmj.2008.070425. PMID: 19329702.
109. Wolff V, Armspach JP, Beaujeux R, Manisor M, Rouyer O, Lauer V, Meyer N, Marescaux C, Geny B. High frequency of intracranial arterial stenosis and cannabis use in ischaemic stroke in the young. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(6):438-43. doi: 10.1159/000363618. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25059999.
110. Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul JS, Sabourdy C, Boujan F, Jahn C, Beaujeux R, Marescaux C. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1778-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.610915. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21512186.
111. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811-5.
112. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3876-80.
113. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Oct 31;52(11):8438-41

114. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr 24;53(4):2300-7.
115. Brown JS, Flitcroft DI, Ying GS, et al. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5–12.
116. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52: 5121–5129.
117. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:261–266.
118. Lee SW, Yu SY, Seo KH, Kim ES, Kwak HW. Diurnal variation in choroidal thickness in relation to sex, axial length, and baseline choroidal thickness in healthy Korean subjects. *Retina*. 2014;34:385–393.
119. Kang HM, Woo YJ, Koh HJ, Lee CS, Lee SC. The effect of consumption of ethanol on subfoveal choroidal thickness in acute phase. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jul 23. pii: bjophthalmol-2015-306969.
120. Ulaş F, Çelik F, Doğan Ü, Çelebi S. Effect of smoking on choroidal thickness in healthy smokers. *Curr Eye Res*. 2014 May;39(5):504-11.

121. Zengin MO, Çınar E, Küçükerdönmez C. The effect of nicotine on choroidal thickness. Br J Ophthalmol. 2014 Feb;98(2):233-7.

122. Sızmaz S, Küçükerdönmez C, Pınarci EY, Karalezli A, Canan H, Yılmaz G. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2013 May;97(5):601-4.

123. Dervişoğulları MS, Totan Y, Tenlik A, Yüce A. Effects of cigarette smoking on choroidal and retinal thickness and ocular pulse amplitude. Cutan Ocul Toxicol. 2015;34(3):217-21.

124. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. Retina. 2011;31:1603-8.

125. Iida T. Pathophysiology of macular diseases—morphology and function. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2011;115:238-74.

126. Ramaesh K, Nagendran S, Saunders DC. Choroidal ischaemia and serous retinal detachment in toxemia of pregnancy. Eye 1999. 13:795-796.

127. Kim JW, Park MH, Kim YJ, Kim YT. Comparison of subfoveal choroidal thickness in healthy pregnancy and pre-eclampsia. Eye (Lond). 2015 Nov 6.

128. Garg A, Wapner RJ, Ananth CV, et al. Choroidal and retinal thickening in severe preeclampsia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Jul 29;55(9):5723-9.

EKLER

Etik Kurul Onay Fotokopisi



BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Sentetik kannabinoid kullanımı olan hastaların optik koherens tomografi (OCT) cihazı ile göz bulgularının değerlendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	2015-56		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz.Dr. İsmail Umut Onur, Aftl.Dr.Merve Sena- Şentürk, Uz.Dr.Özge Sahnelioğlu Onur		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bakirköy Dr.Sadı Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer (ise belirtiniz: Kesitsel vaka kontrol çalışması)		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.03.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	09.03.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	09.03.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
	ARAŞTIRMA BİTÇESİ	☒	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/05/13	Tarih: 09.03.2015
	Yukarıda bilgilen verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/palyasyonun gerektirdiği anms, yaklaşımlar ve yöntemlerin dikkate alınarak incelenmesi ve uygun bulunması oğru araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerle gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına teyidi için katılan etik kurul üye tam sayısının üç çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye Day ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

BEAH KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNEL				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Kablim **	İmza
Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anesteziyoloji	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Hastalıkları	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Prof.Dr. Ayşe KAVAK	Dermatoloji	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Prof.Dr. Fatma Tülin KAYHAN	K.B.B.	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Doç.Dr. Özlem KAPTANOĞULLARI	İç Hastalıkları	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Prof.Dr. Osman KARAKAYA	Kardiyoloji	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Uzm. Dr. Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Prof.Dr. Ufuk EMEKLİ	Plastik Ve Estetik Cerrahi	I.Ü İst. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Prof.Dr. Gülsüm Nurhan İNCE	Halk Sağlığı	I.Ü İst. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Uz. Dr. Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	I.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Prof.Dr. Abdülhak KUMBASAR	İç Hastalıkları	I.Ü İst. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Can ÇELİK	Biyomedikal	Dijimed Bil.Çöz.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Rana KONYALIOĞLU	Biyostatistik	ARK İst. Danış.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]
Avukat Özkan TÖM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	[İmza]
Seim ÖZDEMİR	Eğitim Görevlisi	Şişli Etiler MYO	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	[İmza]

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Merve Sena Kunduracı

Doğum yeri ve tarihi: Afyonkarahisar 1988

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: drmervesena@hotmail.com 05426650401

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları'nda Uzmanlık Eğitimi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyon Süleyman Demirel Fen Lisesi, Afyon Zafer Koleji, Afyon Hüseyin Sümer İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Oftalmoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

Poster bildirileri;

- Santral kornea kalınlığı ile ön kamara açısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
- Herpes zoster enfeksiyonuna bağlı kavernöz sinüs trombozu

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Verdiği konferans ya da seminerler:

- Konjonktivitler (17.09.2012)
- Tiroide Bağlı Orbita Hastalıkları (04.03.2013)
- Retinal Anjiomatöz Proliferasyon (27.05.2013)
- Bilgisayarlı Görme Alanı (13.01.2014)
- Üveitlerde Tanısal Yaklaşım (05.05.2014)
- Periferik Retina Dejenerasyonları (24.11.2014)
- İris ve Pupilla Bozuklukları (13.04.2015)
- Limbal Kök Hücre Hastalıkları (08.01.2016)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

- TOD 47. Ulusal Kongresi (06-10 Kasım 2013)
- TOD 37. Bahar Sempozyumu (23-25 Mayıs 2014)
- TOD 38. Bahar Sempozyumu (22-24 Mayıs 2015)
- TOD 49. Ulusal Kongresi (04-08 Kasım 2015)
- Beyoğlu Göz EAH Asistan Eğitim Toplantısı (18-20 Aralık 2015)