

"Sihir" den "Tedavi" ye Mantarlar

Mushrooms from "Magic" to "Cure"

Özet

Psikedelikler algı, biliş ve ruh halinde değişikliklere yol açabilen, halüsinojenik etki-leri bulunan serotonin 5-HT_{2A} reseptör agonistleridir. Bu derleme makalede, LSD, dimetiltriptamin, meskalin gibi "klasik psikedelikler" sınıfına dahil olan psilosibin ve psilosin' in kimyasal ve farmakolojik özellikleri ile tedavide kullanım potansiyelleri incelenmektedir. Psikedeliklerin tedavide kullanımlarına ilişkin çalışmalar ilaç endüstrisi tarafından uzun bir süre ihmal edilmişse de, yakın tarihli klinik araştırmalar özellikle psilosibin destekli psikoterapinin depresyon, kansere bağlı anksiyete, tedaviye dirençli depresyon gibi endikasyonlarda etkili olabileceğini göstermiştir. Psilosibin destekli tedavilerin umut vaat etmesi üzerine, FDA psilosibin'e tedaviye dirençli depresyon için "Çığır Açan Tedavi" statüsü onayı vererek, mevcut tedavi seçeneklerine göre avantaj gösterebileceğini kabul etmiştir. Yeni ilaç keşfine ilişkin araştırma-geliştirme programlarının temel koşulları olan fon sağlama ve sağlık otoritelerince belirlenen yasal düzenlemelere uyma zorunluluğu nedeniyle bu araştırmalardan sağlanabilecek terapötik faydanın hastalara ulaşabilmesi, hükümetlerin, ilaç şirketlerinin ve kâr amacı gütmeyen kuruluşların birlikte çalışmalarını gerekli kılmaktadır. Psilosibin ile çok çeşitli psikiyatrik endikasyonlarda çok sayıda klinik araştırma halen devam etmekte olup FDA nezdinde "yeni ilaç ruhsat başvurusu" yapılması durumunda mevcut yasal sınıflandırmasında da değişikliğe gidilmesi söz konusu olacaktır.

Anahtar kelimeler: Psikedelikler, sihirli mantarlar, *Psilocybe*, psilosibin, psilosin, terapötik potansiyel

Abstract

Psychedelics are serotonin 5-HT_{2A} receptor agonists with hallucinogenic effects that can cause changes in perception, cognition and mood. In this review article, the chemical and pharmacological properties of psilocybin and psilocin, which are classical psychedelics such as LSD, dimethyltryptamine and mescaline, and their potential for use in therapy are examined. Although studies on the therapeutic use of psychedelics have long been neglected by the pharmaceutical industry, recent clinical studies have shown that psilocybin-assisted psychotherapy, in particular, may be effective in indications such as depression, cancer-related anxiety, and treatment-resistant depression. Given the promise of psilocybin-assisted treatments, the FDA has granted psilocybin "Breakthrough Treatment" status for treatment-resistant depression, recognizing that it may have advantages over current treatment options. Due to the necessity of obtaining funding and complying with legal regulations determined by health authorities, which are basic conditions for research and development programs related to new drug discovery, it is necessary for governments, pharmaceutical companies and non-profit organizations to work together to ensure that the therapeutic benefits that can be obtained from these studies reach patients. Numerous clinical trials are ongoing with psilocybin in a wide variety of psychiatric indications, and in case of a "new drug application" to the FDA, changes to its current legal classification will be necessary.

Keywords: Psychedelics, magic mushrooms, *Psilocybe*, psilocybin, psilocin, therapeutic potential

2025, 1(1) 1-8

Gül BAKTİR*

GB: 0000-0002-8471-4777

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Received/Geliş Tarihi:

02.05.2025

Accepted/Kabul Tarihi:

23.05.2025

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gül BAKTİR

E-posta: gul.baktir@yeniyuzyil.edu.tr

This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

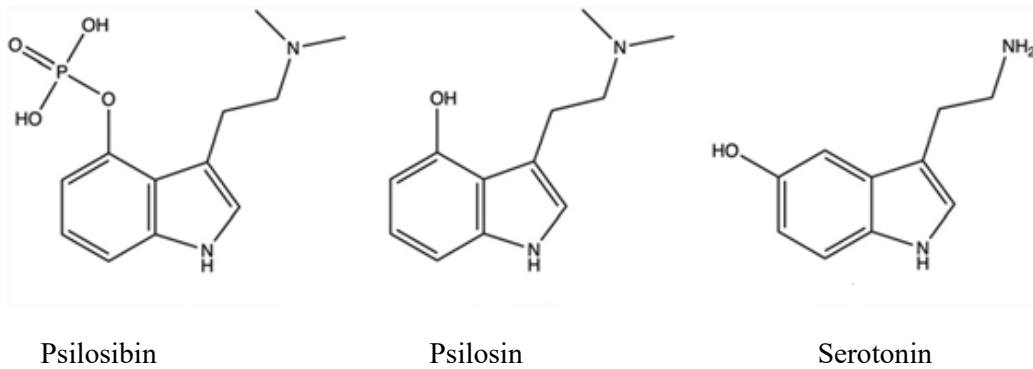


1. Giriş

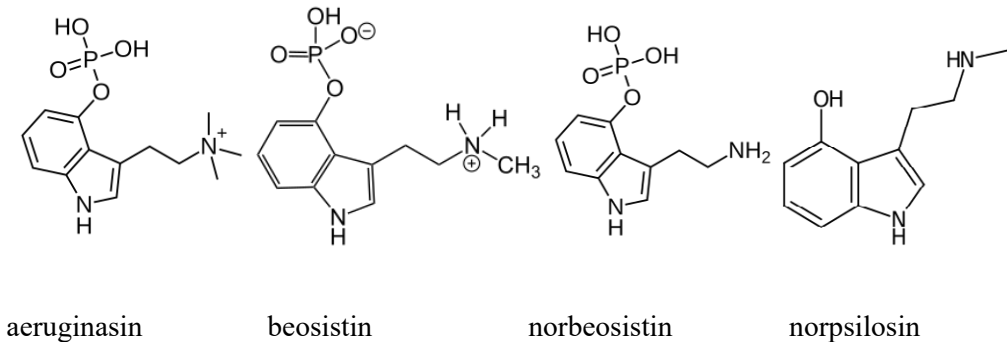
Mantarların da dahil olduğu bazı bitkilerin psikodelik etkileri binlerce yıldan beri bilinmekte ve pek çok tür, bu etkileri deneyimlemek isteyenler tarafından kullanılmaktadır. "Psikodelik" tanımı, liserjik asit dietilamid (LSD) üzerinde araştırmalar yapan psikiyatrist Humphry Osmond tarafından ilk olarak 1956'da ortaya atılmıştır. Kelime Yunan'ca "psyche" (ruh, zihin) ve "delos" (belirtmek, açığa çıkartmak)' dan kaynaklanmakta, anlam olarak "zihin tezahürü" kastedilmektedir. Halüsinojenik madde sınıfına giren psikodeliklerin başlıca etkisi, olağandışı/gerçek dışı bilinç durumlarını tetiklemektir. "Sihirli mantar"ların içerdiği psilosibin' in yanı sıra liserjik asit dietilamid (LSD), N,N-dimetiltriptamin (DMT), 5-metoksi-N,N-dimetiltriptamin (5-MeO-DMT) ve meskalin gibi doğal veya sentetik maddeler, doza bağlı olarak bilinç durumunun ve gerçeklik duygusunun değişmesine sebep olan klasik psikodelikler arasında sayılır [1,2].

Doğada bulunan bitkisel psikodeliklerin başlıca kaynağı olan mantarların, halüsinasyon oluşturmaları (gerçekte var olmayan görüntü, ses, koku, tat veya dokunmaya ilişkin duyularının gerçekmiş gibi algılanması), hayal ile gerçeği ayırt edememe şeklinde kendini gösteren "sihirli" etkileri nedeniyle binlerce yıldan beri özellikle Orta ve Güney Amerika' da yerliler tarafından şamanik/dini tören ve ritüeller sırasında veya şifa törenlerinde kullanılageldikleri bilinmektedir. Bilinen en eski kayıtlar, Meksika ve Aztekler'e ilişkin etnografik araştırmaları içeren ve Floransa' da Biblioteca Medicea Laurenziana'da korunan 16. yy'a ait el yazması Floransa Kodeksi' nde bulunmaktadır [3].

Sihirli mantarlar (İng., *magic mushrooms* veya *shrooms*), psilosibin içeren ve halüsinasyon oluşturan bütün psikoaktif mantarlara verilen ortak addır. Psilosibin içeren mantarlara ek olarak, ibotenik asit ve müsamol içeren *Amanita* cinsinden bazı mantar



Şekil 1 Psilosibin, psilosin ve serotonin'in kimyasal yapıları



Şekil 2 Aeruginasin, beosistin, norbeosistin ve norpsilosin'in kimyasal yapıları

türleri (*Amanita muscaria* ve *Amanita pantherina*) ile çavdar mahmuzu olarak da bilinen ve ergotamin içeren *Claviceps purpurea* da halüsinasyon yapıcı etkilere sahiptir [4,5].

ABD, Güneydoğu Asya, Avrupa, Meksika ve Orta Amerika' da yetişen birçok mantar türü psilosibin içermekte olup, *Psilocybe* cinsinin en yaygın türü *Psilocybe cubensis*'dir. *P. azurescens*, *P. semilanceata* ve *P. cyanescens* en etkili *Psilocybe* türleridir, ancak *Gymnopilus* (14 tür), *Panaeolus* (13 tür), *Copelandia* (12 tür), *Inocybe* (6 tür), *Pluteus* (6 tür), *Pholiotina* (4 tür) ve *Galerina* (1 tür) dahil olmak üzere başka mantar cinsleri de psilosibin içerir [6].

Sihirli mantarda bulunan indol alkaloidi psilosibin, serotonin gibi triptamin türevidir (kimyasal adı 4-fosforiloksi-N,N-dimetiltriptamin), vücutta psilosin'e (4-hidroksi-N,N-dimetiltriptamin) dönüştükten sonra etki gösterir (Şekil 1). Halüsinojen etkiyi ortaya çıkartan ana farmakolojik aktif madde psilosibin değil psilosindir [4]; diğer bir deyişle psilosibin bir "ön ilaç" (prodrug) veya "prekürsör" dür. Sihirli mantar kullananlarda psilosibin, başlıca karaciğerde ve gastrointestinal sistemde hızla defosforillenerek psilosine (4-hidroksi-N,N-dimetiltriptamin) dönüştürülür [3-5].

Sihirli mantarlardaki psilosibin oranı %0,1 ila %2 arasında değişir [4]. Halüsinasyon meydana getiren doz 10 mg psilosibin olup bu miktar 1 g taze *Psilocybe cubensis* mantarında bulunur. Psilosin' in yarı ömrü 1,8-4,5 saat, dağılım hacmi 2,5-5,0 L/kg ve oral biyoyararlanımı ~%53'tür [4].

Sihirli mantarlarda psilosibin ve psilosin'in yanı sıra, diğer triptamin türevleri norpsilosin (4-hidroksi-N-metiltriptamin; 4-HO-NMT), 4-hidroksitriptamin (N,N-didesmetilpsilosin), beosistin (norpsilosibin veya 4-fosforiloksi-N-metiltriptamin; 4-PO-NMT), norbeosistin (4-fosforiloksi-triptamin; 4-PO-T) ve aeruginasin (4-fosforiloksi-N,N,N-trimetiltriptamin; 4-PO-TMT) de bulunabilir (Şekil 2).

2. Sihirli Mantarların Etkileri

İsviçre' deki Sandoz Laboratuvarları'nda çalışan Albert Hofmann, 1957 yılında kurutulmuş *Psilocybe mexicana*'nın biyolojik aktivitesini belirlemek amacıyla mantar ekstresinin çeşitli bileşenlerini kâğıt kromatografisi ile ayırarak her bir fraksiyonu kendi üzerinde denemiş, aktif olduğu belirlenen fraksiyonun kimyasal karakterizasyonu yapılmış ve madde psilosibin olarak adlandırılmıştır. Hofmann ve arkadaşları 1958'de psilosibin ile mantarda çok az miktarda bulunan ve psilosibin'in de-

fosforile formu psilosin'in yapısını ve sentez yöntemini açıklamışlardır [7]. 1960'larda Sandoz Pharmaceuticals (Basel, İsviçre) 2 mg psilosin içeren Indocybin™'i psikoterapötik ilaç olarak pazarlamış, ilaç bir süre psikoterapiye destek olarak güvenli bir şekilde kullanılmış, ancak ABD ve diğer ülkelerdeki toplumsal tepkiler sonucunda "halüsinojenik" ilaçların pazarlanması ve bulundurulması 1965 yılında ABD'de yasaklandığından Sandoz 1966 yılında da ilacın üretimini ve pazarlamasını durdurmak zorunda kalmıştır. Bu yıllarda psilosibin ile deneysel bazı tedaviler yürütülmüş, bilim insanları psilosibin ve LSD gibi bazı klasik psikedeliklerin mental hastalıkları tedavi etme/psikoterapi desteği sağlama potansiyellerini ortaya koymak için depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, ağrı, nörodejeneratif bozukluk ve madde kullanım bozukluğu olan hastalarda klinik çalışmalar yapmışlardır. Ciddi hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilen anksiyete ile terminal kanser hastalarının deneyimledikleri "yaşamın son bulması"na dair korku, kaygı ve depresyonu psikedelik maddelerin azaltabileceği, yaşam kalitesini artırabileceği ve hastalığa bağlı ciddi sorunları kabullenmelerini destekleyebileceği çeşitli araştırmalarda öne sürülmüştür.

Psilosibin'in çok çeşitli etkileri olmakla birlikte kullanıcının "kişilik özellikleri" ve deneyim beklentileri ile mantarı aldığı sırada birlikte olduğu kişiler ve ortam, mantara nasıl tepki verdiğini etkilemektedir. Kuşkusuz kullanılan mantar miktarı (alınan doz), etki gücü, kişinin yaşı, cinsiyeti, psişik ve fizyolojik özellikleri ile madde kullanım geçmişi de çok önemlidir. Mantarı kullanan bazı kişiler, halüsinojenik etkinin ortaya çıkışı sırasında aşırı korku, kaygı, panik veya paranoya yaşayabilirler. Bu durum "bad trip" olarak bilinir.

Sihirli mantarlara bağlı başlıca etkiler arasında gerçeklik algısında değişme (gerçekte olmayan renklerin, şekillerin veya sahnelerin görülmesi, seslerin duyulması, zaman ve mekân algılarının kaybı), öforik ruh hali, farklı bir benlik duygusu ile evrenle bütünleşme algısı bulunmaktadır.

Diğer taraftan, birden fazla bileşik içeren sihirli mantarların kullanılmasının, saf psilosibin gibi tek bir izole bileşiğin uygulanmasından muhtemelen farklı bir etki üreteceği belirtilmektedir [8]. Bu durum ayrıca mantarın bileşiminde bulunan bileşiklerin sinerjistik etki gösterebileceğini de düşündürmektedir.

3. Sihirli Mantarların Etki Mekanizmaları:

Kimyasal yapı olarak serotonin' e (5-hidroksitriptamin) çok benzeyen psilosin (4-hidroksi-N,N-dimetiltriptamin), başlıca serotonin 5-HT_{2A}, ayrıca 5-HT_{1A} ve



5-HT_{2C} reseptörlerinin agonistidir. Halüsinasyon yapıcı etki özellikle 5-HT_{2A} reseptörlerini uyarmasıyla ortaya çıkar. Serotonin 5-HT_{2A} reseptörleri, psikoz ve psikotik semptomların ortaya çıkmasında rol oynayan serebral korteks (prefrontal korteks), striatum, ventral tegmental alan ve talamus gibi beyin bölgelerinde dağılım göstermektedir. LSD, dimetiltriptamin (DMT) ve meskalin gibi psikedelikler de serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerinin agonistidir [1,3-5].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, psilosin'in hücresel etki mekanizmasında nöronal olmayan beyin hücrelerinin, özellikle mikrogliaların önemi de vurgulanmıştır [9,10].

Psilosibin'in nöropsikofarmakolojik etki mekanizması henüz kesin olarak kanıtlanmamış olsa da, serotoninergik sinir sistemiyle girdiği etkileşime ek olarak, beynin ödül sisteminde önemli bir rol oynayan mezolimbik dopaminerjik sinir yollarıyla da indirekt olarak etkileştiği, dopamin serbestlenmesinde artışa yol açtığı vurgulanmaktadır [10,11]. Öne sürülen bu dolaylı etki mekanizması nedeniyle, psilosibin'e nisbeten düşük bağımlılık/suistimal potansiyeli atfedilmektedir. Aynı bağlamda, depresyon ve mezolimbik dopamin eksikliği arasında pozitif bir korelasyon olduğu da öne sürülmüştür. Psilosibin'in antidepresan etkisinin, muhtemelen mediyal prefrontal kortekste (mPFC) hiperaktivitenin azaltılması veya normalizasyonu yoluyla gerçekleştiğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. [12-15].

Bugüne dek, psilosibin'in tedavide kullanımını araştıran hiçbir çalışmada, başarılı ve başarısız tedavileri birbirinden ayırabilen herhangi bir biyolojik etki mekanizması tanımlanamamıştır. Bu konuda en umut verici araştırmalar, psilosibin uygulamasının beyin temel bağlantı merkezlerindeki aktivite ve bağlantıyı azaltarak, "kısıtlanmamış bir biliş durumu" oluşturduğunu öngören dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme analizleridir [15].

Sihirli mantarlarda psilosibin ve psilosin'in yanı sıra bulunabilen norpsilosin, 4- hidroksitriptamin, beosistin, norbeosistin ve aeruginasin' in de etki mekanizmaları araştırılmaktadır. Sırasıyla beosistin ve norbeosistin' in aktif formları olan norpsilosin ve 4- hidroksitriptamin' in 5-HT_{2A} reseptörlerini psilosin ve norpsilosin'e benzer bir etkinlikle aktive ettikleri saptanmıştır. Hayvan modellerinde aeruginasin ve beosistin'in halüsinojenik aktivitesi bulunamamıştır. Aeruginasin' in deforsforile aktif metaboliti 4-HO-TMT ise psilosin'e benzer şekilde serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır.

Norbeosistin' in antidepresan olarak psilosibin kadar etkili olabileceği, hayvan deneylerinde halüsinojenik etkisi saptanmadığından, "non-halüsinojen antidepresan" olarak psilosibin'in terapötik alternatifi olabileceği ileri sürülmektedir [16].

4. Klinik Araştırmalar

Psikedelikler 1950 ve 1960'lı yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenmiş, binlerce hasta psikedelikleri reçeteli olarak veya klinik araştırmalar kapsamında kullanmıştır. 1970'te ABD'de Kontrollü Madde Yasası'nın (1970 US Controlled Substances Act) kabul edilmesiyle serotoninergik psikedeliklerin tamamı ABD Uyuşturucuyla Mücadele Dairesi'nce "Sınıf I Psikoaktif Madde" grubuna dahil edildiğinden, insanlar üzerinde yürütülen psilosibin araştırmaları azalmış, ancak N,N-dimetiltriptamin (DMT) ile çalışan Strassman' ın bulgu ve önerileriyle 1990'ların başında "Psikedelik Rönesans" tanımlanmasıyla yeniden başlamış, araştırmalar New Mexico, Johns Hopkins, Arizona, California, Los Angeles ve New York Üniversitelerinde yoğunlaşmıştır [16-18].

"Psikedelik Rönesans"ı takip eden yıllar içerisinde psikedelik maddelere ilişkin klinik çalışmalar giderek artmış, psilosibin destekli psikoterapinin umut vadedtiğine dair ilk kanıtlar ortaya çıkmış, örn. kansere bağlı olarak gelişen kaygı ve depresyonu azalttığı, alkol ve nikotin bağımlılığı tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir [1-3,11-14,19]. Grup psikoterapisinin psikedelik maddelerle kombine edilmesiyle uyumsuz davranışların düzeltilebileceği, toplumla barışık davranışların geliştirilebileceği de bildirilmiştir.

Alkol kullanım bozukluğu [19], obsesif-kompulsif bozukluk [20], nikotin bağımlılığı [21], kanser gibi yaşamı tehdit eden hastalıklarda anksiyete ve depresyon' un yanı sıra majör depresyon bozukluğunda [22-26] psikedelik maddelerle yürütülen klinik çalışmaların çoğunda, ayrıca çeşitli sistematik inceleme ve meta-analizlerde etkileyici sonuçlar bildirilmiş olsa da [27-29], bu maddelerin "sübjektif" etkileri nedeniyle randomize klinik çalışmaların değerlendirilmesinde önyargıların (*bias*) bulunabileceğine ilişkin endişeler vardır. Hastanın maddeden/tedaviden beklentisi, araştırmacı ile kurduğu bağ gibi faktörler de buna katkıda bulunmaktadır. Çalışmalarda "körleme", "randomizasyon", "paralel-grup tasarımı" ve "aktif plasebo" gibi yöntemlerin uygulanmasıyla bu önyargıların asgari düzeye indirilebileceği öne sürülmektedir.

FDA 2018'de tedaviye dirençli depresyon için psilosibin'e, travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) için

3,4-metilendioksimetamfetamin'e (MDMA; Ecstasy), 2019 yılında majör depresif bozukluk için psilosibin'e "çığır açan tedavi (breakthrough treatment)" statüsü onayını vermiştir. Çığır açan tedavi statüsü, ciddi bir hastalığı veya durumu tedavi etmeyi amaçlayan ilaçların geliştirilmesini ve incelenmesini hızlandırmak için tasarlanmış bir süreç olup, klinik olarak mevcut tedaviye kıyasla önemli bir gelişme sağlayabileceği FDA tarafından onaylanan ilaçlar için söz konusudur. Diğer bir deyişle, mevcut tedavi seçenekleriyle karşılaştırılan ilacın ön klinik çalışmalarda tedavi açısından önemli avantajlar sunabileceğini ortaya koyduğu anlamına gelir. Compass Pathways Ltd. ve Usona Enstitüsü tarafından geliştirilmekte olan psilosibin tedavileri, faz 3 klinik araştırma safhasındadır. Ayrıca anoreksiya nervoza, bipolar depresyon, majör depresif bozukluk, travma sonrası stres bozuklukları ile somatoform bozukluklar için psilosibin'e ilişkin faz 2 klinik araştırmaları Compass Pathways Ltd. tarafından yürütülmektedir [30-32].

2025 yılı itibarıyla ABD' de psilosibin ile ilgili kayıtlı klinik çalışma sayısı 249'dur [33]. Bu çalışmaların büyük bir kısmı depresyon, anksiyete, alkol ve madde kullanım bozukluğu ile ilgili olup, otizm, migren, ALS (Amiyotrofik Lateral Skleroz) kendine zarar verme, psikojenik non-epileptik nöbetler, Parkinson hastalığı, tükenmişlik sendromu, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, ağrı, fibromiyalji, borderline kişilik bozukluğu, bipolar II depresyon, dikkat eksikliği sendromu, anoreksiya nervoza, iritabl barsak sendromu da araştırılan endikasyonlar arasındadır.

Halüsinojenik etkileri bulunan esketamin' in (ketaminin S(+)) enantiyomeri; Spravato® burun spreyi, *Johnson&Johnson*) tedaviye dirençli depresyon için FDA tarafından 2019 yılında pazarlama ruhsat onayı almış olması da psikedelik ajanlara/psilosibin destekli tedavilere ilişkin yeni yaklaşımların sürdürülmesini desteklemektedir [34].

Psilosibin'in yukarıda bahsedilen endikasyonlardaki etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için daha fazla sayıda hasta üzerinde mevcut standart tedavilerle karşılaştırmalı ve daha uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Güvenlilik Profili

Psilosibin'in toksisitesi düşük olmakla birlikte tıbbi gözetim bulunmayan bir ortamda kullanımının çeşitli sağlık riskleri ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Diğer bir deyişle solunum veya kardiyovasküler sistem problemleri, kalp krizi gibi ölümlle sonuçlanabilen ciddi durumlara yol açma potansiyeli bulunmasa da, bazı davranışsal ve fiziksel yan etkiler gözlemlenmektedir.

Başlıca toksisite belirtileri arasında görsel ve işitsel halüsinasyonlar, fiziki çevrenin tam olarak farkında olamama, net düşünememe, ajitasyon, konfüzyon, paranoid sanrılar, anksiyete, oryantasyon bozukluğu, ataksi, kan basıncı ve kalp atış hızında artış, mide bulantısı/kusma bulunur. Bu etkilerin çoğu akut ve 2 ila 12 saat sürebilir. "Sihirli mantar" kullanımı sonucu psilosibin zehirlenmesine bağlı olarak bildirilen ölüm vakaları nadir olup genellikle birlikte başka maddelerin de kullanılmasıyla ilgilidir [35-38].

Psilosibin'in güvenliliği klinik ve klinik dışı kullanımda araştırılmış, raporların çoğunda olumsuz etkiler bildirilmemiştir. Bildirilen olumsuz etkilerin çoğu ciddi olmayan yan etkiler (örn. baş ağrısı, mide bulantısı, anksiyete ve kan basıncında yükselme) olarak sınıflanmıştır.

6. Tolerans ve Bağımlılık Gelişmesi

Psilosibin'e karşı tolerans hızla oluşur ve birkaç gün içerisinde kaybolur; haftada bir defadan fazla kullanılması, etkilerinin azalmasına yol açabilir. Tolerans gelişmesini önlemek için dozlar birkaç gün arayla verilebilir. Psilosibin ile LSD ve meskalin arasında kısmi çapraz tolerans vardır [32, 35-38].

Psilosibin' in tekrarlanan kullanımı fiziksel bağımlılığa yol açmaz [37] 2000-2002 yılları arasındaki ABD verilerine dayanarak, ergenlik döneminde halüsinojen (psilosibin dahil) kullanımının yetişkinlikte uyuşturucu bağımlılığı riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır; buna karşın ergenlik döneminde esrar, kokain, inhalanlar, anksiyolitikler ve uyarıcıları kullananların erişkinlikte bağımlılığa ilişkin klinik özellikler geliştirme riski çok yüksektir [37, 38].

7. Sihirli Mantarlara İlişkin Yasal Durum

Birçok ülkede psilosibin içeren mantarlar için belirli düzeyde yasal kontrol veya yasaklama bulunmaktadır (örneğin, ABD' de Psikotrop Maddeler Sözleşmesi, İngiltere'de Uyuşturucu Maddelerin Kötüye Kullanımı Yasası ve Kanada' da Kontrollü Uyuşturucu ve Maddeler Yasası gibi).

Psilosibin ve psilosin, Birleşmiş Milletler 1971 Psikotrop Maddeler Sözleşmesi kapsamında "Uluslararası Kontrol Altındaki Psikotropik Maddeler Listesi'nde Çizelge I (en kısıtlayıcı liste) altında sınıflanmıştır. 1971 Psikotrop Maddeler Sözleşmesi [39], amfetamin tipi uyarıcılar, barbitüratlar, benzodiazepinler ve psikedelikler gibi psikoaktif ilaçların yasal kontrolünü sağlamak amacıyla tasarlanmış bir Birleşmiş Milletler antlaşmasıdır. Ancak bu sözleşmedeki Çizelge I' de Psilosibe mantarlarının kendileri değil, sadece içerdikleri maddeler olan psilosibin ve psilosin yer almaktadır. Johns Hopkins araştır-



macıları, psilosibin'in mevcut faz III klinik deneylerini geçmesi durumunda, reçeteli uyku ilaçları gibi çizelge IV (en az kısıtlayıcı liste) altında yeniden sınıflanması gerektiğini öne sürmüşlerdir [40]. Bu durum ancak psilosibine dair "yeni ilaç başvurusu (NDA)" FDA tarafından onaylanırsa söz konusu olabilecektir.

Ülkemizde 1933 yılında yürürlüğe giren 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Kanunu ile [41], uyuşturucu veya uyarıcı maddelerin denetimi sağlanmış, uyuşturucu veya uyarıcı maddelerin imali, ithali, ihracı ve ülke içinde ticareti ile ilgili yaptırımlar önce 1926 yılına ait 765 sayılı Türk Ceza Kanunu (TCK)'nın 403.maddesi (mülga), daha sonra ise 2004 yılında kabul edilen 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun 188. maddesiyle düzenlenmiştir [42].

Buna göre, 5237 sayılı TCK madde 188/1' de uyuşturucu veya uyarıcı maddeleri ruhsatsız veya ruhsata aykırı olarak imal, ithal ve ihraç etmek, TCK madde 188/3' de ise satmak, satışa arz etmek, başkalarına vermek, sevk etmek, nakletmek, depolamak, satın almak, kabul etmek ve bulundurmamak suç olarak tanımlanmıştır.

Türk Ceza Kanunu' nun uyuşturucu veya uyarıcı madde imal ve ticaretine ilişkin 188. maddesinin 4. fıkrasında belirtilen "bu fıkra da yer alan "sentetik kannabinoid ve türevleri veya bazmorfin olması," ibaresi 28/3/2023 tarihli ve 7445 sayılı Kanunu'nun 17.maddesiyle [43] "bazmorfin, sentetik kannabinoid ve türevleri, sentetik katinon ve türevleri, sentetik opioid ve türevleri veya amfetamin ve türevleri olması," şeklinde değiştirilmiştir. Uyuşturucu veya uyarıcı maddelere ilgili olarak TCK'nda ve Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Kanunu'nda "psikedelik madde", "halüsinojenik madde", "sihirli mantarlar", "psilosibin" veya "psilosin" ibareleri yer almamaktadır.

Kaynaklar

- [1] Vollenweider, F. X., & Komter, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- [2] Bonniex, J. N., VanderZwaag, B., Premji, Z., Garcia-Romeu, A., & Garcia-Barrera, M. A. (2023). Psilocybin's effects on cognition and creativity: A scoping review. *Journal of Psychopharmacology*, 37(7), 635-648.
- [3] Nichols, D. E. (2020). Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *The Journal of antibiotics*, 73(10), 679-686.
- [4] Matsushima, Y., Eguchi, F., Kikukawa, T., & Matsuda, T. (2009). *Historical overview of psychoactive mushrooms. Inflammation and Regeneration*, 29 (1), 47-58.
- [5] Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264-355.
- [6] Guzmán, G., Allen, J. W., & Gartz, J. (1998). A worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion. *Ann Mus Civ Rovereto*, 14, 189-280.
- [7] Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., & Kobel, H. A. N. S. (1958). Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpflanz Psilocybe mexicana Heim. *Experientia*, 14, 107-109.
- [8] Blei, F., Dörner, S., Fricke, J., Baldeweg, F., Trottmann, F., Komor, A., & Hoffmeister, D. (2020). Simultaneous production of psilocybin and a cocktail of β -carboline monoamine oxidase inhibitors in "magic" mushrooms. *Chemistry-A European Journal*, 26(3), 729-734.
- [9] Tay, T. L., Savage, J. C., Hui, C. W., Bisht, K., & Tremblay, M. È. (2017). Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *The Journal of physiology*, 595(6), 1929-1945.
- [10] VanderZwaag, J., Halvorson, T., Dolhan, K., Šimončičová, E., Ben-Azu, B., & Tremblay, M. È. (2023). The missing piece? A case for microglia's prominent role in the therapeutic action of anesthetics, ketamine, and psychedelics. *Neurochemical research*, 48(4), 1129-1166.
- [11] De Veen, B. T., Schellekens, A. F., Verheij, M. M., & Homberg, J. R. (2017). Psilocybin for treating substance use disorders?. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(2), 203-212.
- [12] Hassan, Z., Bosch, O. G., Singh, D., Narayanan, S., Kasinather, B. V., Seifritz, E., & Müller, C. P. (2017). Novel psychoactive substances—recent progress on neuropharmacological mechanisms of action for selected drugs. *Frontiers in psychiatry*, 8, 152.
- [13] Chávez-Castillo, M., Núñez, V., Nava, M., Ortega, Á., Rojas, M., Bermúdez, V., & Rojas-Quintero, J. (2019). Depression as a neuroendocrine disorder: emerging neuropsychopharmacological approaches beyond monoamines. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2019(1), 7943481.
- [14] Mahapatra, A., & Gupta, R. (2017). Role of psilocybin in the treatment of depression. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 7(1), 54-56.
- [15] Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2138-2143.

- [16] Rakoczy, R. J., Runge, G. N., Sen, A. K., Sandoval, O., Wells, H. G., Nguyen, Q., & McMurray, M. S. (2024). Pharmacological and behavioural effects of tryptamines present in psilocybin-containing mushrooms. *British Journal of Pharmacology*, 181(19), 3627-3641.
- [17] Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential therapeutic effects of psilocybin. *Neurotherapeutics*, 14, 734-740.
- [18] Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S., & Hennigfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, 142, 143-166.
- [19] Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 289-299.
- [20] Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of clinical Psychiatry*, 67(11), 1735-1740.
- [21] Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology*, 28(11), 983-992.
- [22] Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.
- [23] Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 78(5), 481-489.
- [24] Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197.
- [25] Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1165-1180.
- [26] Goodwin, G. M., Croal, M., Feifel, D., Kelly, J. R., Marwood, L., Mistry, S., & Malievskaia, E. (2023). Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology*, 48(10), 1492-1499.
- [27] Goldberg, S. B., Pace, B. T., Nicholas, C. R., Raison, C. L., & Hutson, P. R. (2020). The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 284, 112749.
- [28] Vargas, A. S., Luís, Â., Barroso, M., Gallardo, E., & Pereira, L. (2020). Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening diseases-a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Bio-medicines*, 8(9), 331.
- [29] Yu, C. L., Yang, F. C., Yang, S. N., Tseng, P. T., Stubbs, B., Yeh, T. C., & Liang, C. S. (2021). Psilocybin for end-of-life anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investigation*, 18(10), 958.
- [30] Jann, M. W. (2021). Psilocybin Revisited: The Science Behind the Drug and Its Surprising Therapeutic Potential. *Psychiatric Times*, 38(3).
- [31] Psilocybin-COMPASS Pathways website. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800050861>. Accessed May 21, 2025.
- [32] Watson, J. R., Halpin, L., Barroso, V., Dahdouh, G., Bursalyan, J., Mohta, S., & Serrano, J. L. (2025). A Review of the Food and Drug Administration Pipeline and Proposed California Legislation on Medicinal Psychedelics. *The Permanente Journal*, 29(1), 89.
- [33] ClinicalTrials.gov website. <https://clinicaltrials.gov/search?term=psilocybin&viewType=Table>. Accessed May 21, 2025.
- [34] FDA News Release. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>. Accessed May 21, 2025.
- [35] Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(4), 295-314.
- [36] Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2011). Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*, 61(3), 364-381.
- [37] Chen, C. Y., Storr, C. L., & Anthony, J. C. (2009). Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addictive behaviors*, 34(3), 319-322.
- [38] Kaminski, D., & Reinert, J. P. (2024). The tolerability and safety of psilocybin in psychiatric and substance-dependence



conditions: a systematic review. *Annals of Pharmacotherapy*, 58(8), 811-826.

- [39] 1971 Convention on Psychotropic Substances

https://web.archive.org/web/20180209061927/https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf. Accessed May 21, 2025.

- [40] Johns Hopkins Medicine; News & Publications - Newsroom; Reclassification Recommendations for Drug in 'Magic Mushrooms'; <https://www.hopkinsmedicine.org/news/newsroom/news-releases/2018/09/reclassification-recommendations-for-drug-in-magic-mushrooms>. Accessed May 21, 2025.

- [41] 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında

Kanun (R. Gazete: Tarih: 24/6/1933, Sayı: 2435)

- [42] 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu (R. Gazete: Tarih: 12/10/2004, Sayı: 25611).

- [43] 7445 Sayılı İcra ve İflas Kanunu ile Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun (R. Gazete: Tarih: 05/04/2023, Sayı: 32154).