



Bu makaleye şu şekilde atıf yapılır: Sönmez, D., Koç, A. E. (2025). Ruhsal Bozuklukların Tedavisinde Psilosibin, Mantar Dergisi, 16(1)90-99

Geliş(Received) :19.08.2024

Kabul(Accepted) :20.12.2024

Derleme

Doi: 10.30708/mantar.1535344

Ruhsal Bozuklukların Tedavisinde Psilosibin

Doğancan SÖNMEZ^{1*}, Aslı Enzel KOÇ²

*Sorumlu yazar: dogancansonmezz@gmail.com

¹ Rize Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Rize, Türkiye/ dogancansonmezz@gmail.com 

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı /

sovera972@yahoo.com 

Öz: Psilosibin, klasik bir serotonerjik psikedelik madde olup, depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları ve bağımlılık gibi ruhsal bozuklukların tedavisinde umut vaat etmektedir. Bu derleme, mevcut literatürü analiz ederek, psilosibinin terapötik etkilerini, olası mekanizmalarını ve klinik kullanımına dair etik ve yasal konuları ele almaktadır. Ayrıca, psilosibin destekli terapilerin gelecekteki klinik uygulamalarına ışık tutacak öneriler sunulmaktadır. Bu makale, psilosibinin potansiyelini anlamak ve ruh sağlığı alanında yeni tedavi stratejileri geliştirmek isteyen araştırmacılar ve klinisyenler için bir kaynak olmayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Psikedelik, Psilosibin, Ruhsal bozukluklar, Tedavi

Psilocybin in the Treatment of Mental Disorders

Abstract: Psilocybin is a classic serotonergic psychedelic substance that has shown promise in the treatment of mental disorders such as depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, eating disorders, and addiction. This review analyzes the current literature, addresses the therapeutic effects of psilocybin, its possible mechanisms, and ethical and legal issues regarding its clinical use. It also provides recommendations that will shed light on the future clinical applications of psilocybin-assisted therapies. This article aims to be a resource for researchers and clinicians who want to understand the potential of psilocybin and develop new treatment strategies in the field of mental health.

Keywords: Psychedelics, Psilocybin, Mental disorders, Treatment

Giriş

Ruhsal hastalıkların patofizyolojisi, tedavisi ve rehabilitasyonunda son birkaç yılda bazı önemli ilerlemeler kaydedilmekle birlikte tedavide birtakım sınırlılıklar ve zorluklar ile karşılaşmaya devam edilmektedir. Bunlara ilaçlara düşük tolerans, uyum düşüklüğü, düşük yanıt ve remisyon oranları, süregiden kalıntı belirtiler, sık relaps ve akut kriz döneminde bile tedavi için gereken sürelerin haftaları bulabilmesi dahil

edilebilir (O'Leary ark. 2015). Artan ruhsal hastalık prevalansı ile bu durum bireysel olarak mortalitede ve toplumsal olarak da tedavi yükü maliyetlerinde artışı beraberinde getirmektedir. Ruhsal hastalıkların sağaltımında karşılaşılan güçlükler umut vadeci yeni arayışların ve bakış açılarının geliştirilmesini zorunlu kılar. Ketamin, peyote ve 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA) ile son çeyrek yüzyılda en çok araştırılan psikedelik bileşiklerden biri olan psilosibinin klinik



CC BY 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır / Licensed under the CC BY 4.0 International License.

Atıflamada APA stili kullanılmıştır, iThenticate ile taranmıştır./ APA style was used in citation, plagiarism was checked with iThenticate.

çalışmalarda depresyon, anksiyete semptomları, bağımlılık ve terminal dönem ölüm kaygısı gibi durumlarda hızlı, etkin, güvenilir ve sürdürülebilir tedavici edici etkilerinin olduğu, bazı etkilerinin güncel kılavuzlarda yer alan psikotrop ajanlar ile kıyaslanabilir olduğu gösterilmiştir (Dos Santos ark., 2021). Psikoaktif maddelerin insan beynindeki etkilerinin anlaşılması aynı zamanda ruhsal hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgili temel sorunlara yanıt bulunmasına yön gösterebilir. Bu anlatısal incelemede, bir makromantar alkaloidi olan psilosibinin ruhsal hastalıkların tedavisindeki terapötik potansiyelini ve güvenilirliğini ele almak amaçlı literatürde psilosibinin ruhsal hastalıklar üzerindeki etkisini inceleyen yayınları değerlendirmeye çalıştık.

Tanım ve Tarihçe

Psikedelik' terimi 'zihni açığa çıkaran' anlamına gelmekte olup, 1957 yılında öncü klasik psikedelik araştırmacısı Humphrey Osmond tarafından literatüre kazandırılmıştır (Osmond, 1957). Bilinen en eski psikoaktif maddelerden biri olan psikedelikler yapısal benzerliklerine göre başlıca iki gruba ayrılır: psilosibin ve LSD (liserjik asit dietilamid)'nin yer aldığı indolaminler ve fenilalkilaminler (Nichols, 2012). Klasik bir psikedelik olan psilosibin (O-fosforil-4-hidroksi-N,N-dimetiltriptamin) makromantarlarda bulunan doğal bir alkaloiddir. 100'den fazla makromantar türünde tanımlanmakla birlikte en güçlü ve en yaygın olarak bilinen psilosibin içeren makromantarlar, *Psilocybe* cinsinin üyeleridir. Bu cins içerisinde *Psilocybe cubensis* (Earle) Singer, *Psilocybe semilanceata* (Fr.)P.Kumm., *Psilocybe azurescens* Stamets & Gartz ve *Psilocybe bohemica* Šebek gibi türler bulunmaktadır. Ayrıca *Panaeolus*, *Gymnopilus*, *Pluteus* cinsine ait makromantar türlerinde de psilosibin bulunur (Mahmood, 2013). Psikedelik terimi yerine bazı çevrelerde "halüsinojen" terimi kullanılmakla birlikte çok yönlü etkileri olan bu bileşikler tam anlamıyla yansıtmayabilir (Nichols, 2012). Psikedeliklerin neden olduğu halüsinasyon klasik kullanılagelen halüsinasyon kavramından daha farklı belki bazı migren türlerinde görülen görsel fenomene benzer şekilde çok renkli şekil ve desenlerde fosfenlerden oluşan "Entoptik" halüsinasyonlardır. Bu görsel varolanlar gözler açıkken de kapalıyken de ortaya çıkabilir (Stoliker ark., 2022). Ayrıca halüsinojen yapıcı etkisi kadar güçlü olan başka psikoaktif etkileri de oldukça önem kabul edilir: düşünce, duygu, kendilik algısında, zaman algısında ve genel algıdaki güçlü değişiklikler (Sayin, 2017).

İnsanlığın psikedeliklere ilgisinin antik çağlardan beri var olduğu bilinmektedir. Psikedelik makromantarların dini ritüeller ve şamanik törenlerde kullanımı Meksika'da 3000 yıl öncesine dayandığına ilişkin çok sayıda kanıt mevcuttur (Araújo ark., 2015). 1529'da Meksika'ya giden ve orada uzun yıllar etnografik

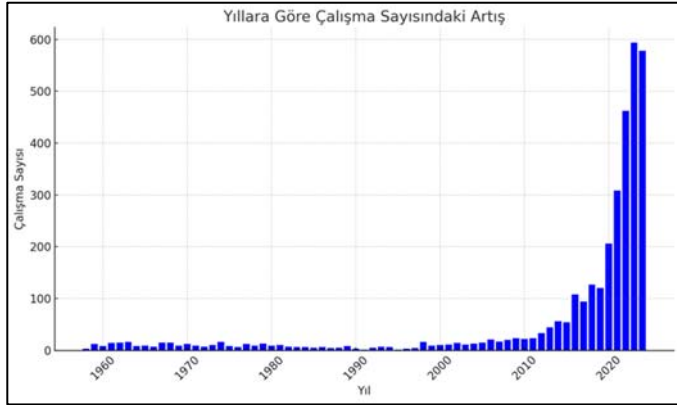
araştırmalar yapan İspanyol Bernardino de Sahagún'un en çok bilinen eseri *Florentine Codex* olarak adlandırılan "*Historia general de las cosas de la Nueva España*" da kutsal makromantarlardan sıklıkla bahsedilmektedir (Sahagún ark., 1950). Büyüsel ve doğaüstü güçler elde etmek, ruhlarla iletişim kurmak, dini bir coşku haline ulaşmak, açık bir zihinle ulaşılamaz durumda olan bilgi ve deneyimlere erişmek, iyileşmede etnofarmakolojik bir yöntem olarak ya da iyileştirme güçleri kazanmak gibi çeşitli amaçlar için kullanımından bahsedilmektedir (Sayin, 2017). *Psilocybe* makromantarlarına modern bilimin ilgisinin çekilmesi ise aynı zamanda antidepresan tedavilerin de başladığı psikofarmakolojinin altın yılları olarak tanımlanan 1950'li yıllardır.

1953-1955 yılları arasında Wasson ve ekibi, Mazatec, Chatino ve Aztek bölgelerinde yaptıkları keşif gezilerinde büyük ölçüde *Psilocybe* türüne ait makromantarları incelemiştir (Wasson, 1957). Bu makromantarların laboratuvarında yetiştirilmesi denenmiş ve özellikle *Psilocybe mexicana* Heim başarılı bir şekilde üretilmiştir. Albert Hoffmann ve arkadaşları, *Psilocybe mexicana* makromantarından psilosibini ve kimyasal olarak kararsız olan aktif metaboliti psilosini (4-hidroksi-N,N-dimetiltriptamin) izole edip sentezleyerek, alandaki araştırmaların önünü açmıştır. Ardından Sandoz AG Basel farmakoloji laboratuvarında yapılan çalışmalarda, psilosibinin serotonine karşı belirgin bir antagonistik etkisi olduğu tespit edilmiştir (Hofmann ark., 1959). Psilosibin ve onun aktif metaboliti psilosinin, serotonerjik sistem üzerindeki etkileri, antidepresanların etki mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir rol oynamıştır. Bununla beraber psikoterapilerde psikedeliklerin kullanımları üzerine denemeler yaygınlaşmıştır. Alana olan ilgi toplum içinde belirli gruplar arasında kullanımının yaygınlaşması ve bir başkaldırı kültürünün bir parçası olması ile uzun sürmemiş 1970'li yıllarda kullanımı kontrol altına alınarak psilosibinin insanlar üzerindeki etkilerini inceleyen deneyler sonlandırılmıştır (Nichols, 2012). Ancak 1990'lar ile birlikte modern bilimin bu konuya ilgisi yeniden canlanmış ve psilosibin üzerine yapılan çalışmalar sınırlı da olsa devam etmiştir. Psilosibin, göreceli güvenliği, nispeten uzun etki süresi ve iyi absorpsiyonu nedeniyle son yıllarda insan araştırmalarında en sık kullanılan psikedeliklerden biridir. 2019 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tedaviye dirençli majör depresyonda psilosibin destekli psikoterapiyi "önemli bir keşif/tedavi" olarak nitelendirmiştir (Heal ark., 2023). Şekil 1'de, psilosibin üzerine yapılan çalışmaların yıllara göre dağılımı gösterilmektedir (Pubmed, Scopus ve WoS Veritabanları). Bu veri, psilosibin araştırmalarında artan akademik ilgiyi vurgulamaktadır.

Psilosibinin Biyosentezi, Nörobiyolojisi ve Etki Mekanizmaları

Psilosibinin Biyosentezi

Halüsinojenik makromantarlar kuru ağırlıklarının 2-16 mg/g kadarı psilosibin ve 10 mg/g' kadar psilosin içerebilmektedir.

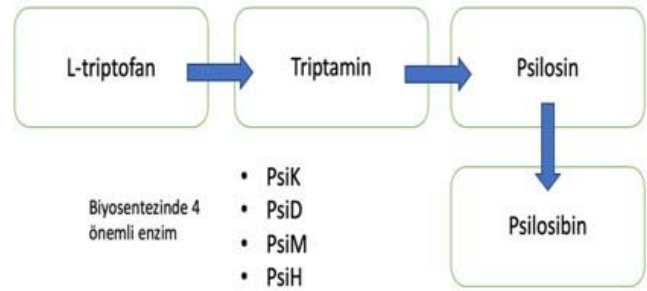
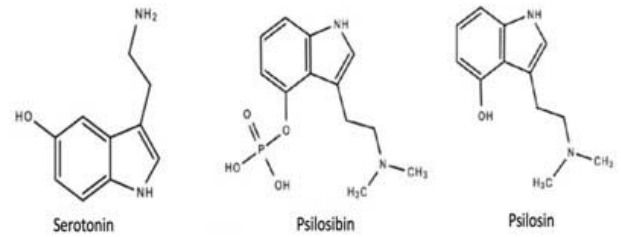


Şekil 1: Psilosibin Üzerine Yapılan Çalışmaların Yıllara Göre Dağılımı: Pubmed, Scopus ve WoS Veritabanları

Yapısal olarak serotonin (5-hidroksitriptamin) ve liserjik asit dietilamid (LSD) ile benzer özellikler taşıyan psilosibin, doğada makromantarlarda bulunmasının yanı sıra, kimyasal olarak da sentezlenebilmektedir. Psilosibinin biyosentezinde başlıca dört enzim rol alır psilosibin ile ilişkili triptofan dekarboksilaz (PsiD), psilosibin ile ilişkili N-metiltransferaz (PsiM), psilosibin ile ilişkili hidroksilaz (PsiH) ve psilosibin ile ilişkili kinaz (PsiK). Esansiyel bir aminoasit olan L-triptofan'ın dekarboksilasyonu ve hidroksilasyonu ile 4-hidroksitriptamin oluşur. Daha sonrasında, 5'-adenosin trifosfat (ATP) bağımlı 5-metiltioribokinaz (PsiK) 4-hidroksitriptamini fosforile eder. Biyosentez S-adenosil-L-metiyonin (SAM) aktivitesi gerektiren metiltransferaz (PsiM) ile tamamlanır. Böylece L-triptofan enzimatik olarak triptamine ve ardından S-adenosil-L-metiyonin (SAM) aktivitesi aracılığıyla psilosibine dönüşmüş olur (Demmler ark., 2020; Meyer & Slot, 2023). Bu derlemenin asıl konusu psilosibinin biyosentezindeki moleküler mekanizmalar olmamak ile birlikte yazının psilosibinin serotonin de öncülü olan L-triptofan'dan sentezine değinmesi gerektiğini düşündük. Psilosibinin moleküler yapısı serotonin ile oldukça benzerlik gösterir ve esas güçlü psikoaktif özelliklerini serotonin reseptörleri üzerindeki serotonin reseptörünün agonisti veya kısmi agonisti olarak rol aldığı düzenleyici etkileri ile gösterir (Bonnieux ark., 2023). Psilosibinin biyosentezi, triptofan ve triptamin üzerinden ilerleyen bir kimyasal süreçtir. Şekil 2'de, bu biyosentez yolunun bir şeması sunulmuş ve psilosibin üretiminde görev alan enzimler gösterilmiştir.

Psilosibinin Farmakokinetiği

Psilosibin hidrofilik yapısı nedeniyle kan- beyin bariyerinden geçemez. Bu nedenle ön ilaç olarak kabul edilir. Psilosibinin bağırsak mukozasında defosforilazasyonu ile oluşan lipofilik yapıdaki 4-hidroksidimetiltriptamin psilosibinin merkezi sinir sisteminde serotonin agonisti olarak işlev gören aktif bileşendir ve psilosibinden yaklaşık 2 kat daha potenttir (Coppola ark., 2022).



Şekil 2: Serotonin, psilosibinin, psilosinin kimyasal yapıları ve L-triptofandan psilosibin oluşumu

İnsanlarda, oral olarak 25 mg psilosibin (yüksek doz) alınımının ardından psilosin plazma konsantrasyonlarının yaklaşık 15–20 ng/mL seviyelerinde olduğu ve eliminasyon yarı ömrünün ($t_{1/2}$) 2–3 saat arasında değiştiği tespit edilmiştir (MacCallum ark., 2022). Psilosin, beyin de dahil tüm dokulara dağılarak 24 saat içinde atılır; atılımın %65'i idrar, %15-20'si ise safra ve dışkı yoluyla gerçekleşir. Psilosibinin bir kısmı glukuronidasyona uğrayarak psilocin-O-glukuronid olarak, bir kısmı diğer idrar ana metaboliti 4-hidroksiindol-3-asetaldehit (4-HIA) çevrilerek idrarla atılmaktadır. Psilosinin metabolizmadaki süreçlerine monoamin oksidaz (MAO) ve bakır taşıyan oksidaz olan seruloplazmin de dahil olmaktadır (Thomann ark., 2024).

Psilosibinin Farmakodinamiği

Psilosibin, 5-HT_{2A} reseptörleri üzerinde güçlü bir agonist, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2C} reseptörleri üzerinde ise orta düzeyde bir agonisttir. 5-HT_{2A} reseptörleri üzerindeki agonizması aynı zamanda halüsinasyon yapıcı etkisinden de sorumludur. Antidepresan tedavilerden seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), 5-HT_{2A} reseptörlerinin doğrudan agonistleri değildir. Buna

karşılık, psilosibin mevcut antidepresan ilaçlara alternatif olarak benzersiz bir farmakolojik profil sunar (Coppola ark., 2022). Psilosin, belirli serotonin reseptörleri üzerindeki güçlü etkilerinin yanı sıra, orta etki gücüyle serotonin taşıyıcısını (SERT) inhibe eder ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin agonizması ile glutamat salınımına yol açar. Aynı zamanda talamik GABA seviyelerini artırarak kortekse gelen duyuşal girdinin artmasına neden olabilir. Psiloidler, hem serotonin hem de dopamin sistemleri etkilemektedir. Dopamin yolları motivasyon ve ödül düzenlemesinde önemli bir rol oynar. Psilosin dopamin reseptörleri D₁ ve D₃'e güçlü afinitesi vardır. Psilosinin D₁'e olan afinitesi dopaminin kendisinden de yüksektir. Psilosinin dopamin (DAT) veya norepinefrin taşıyıcıları (NET) üzerinde etkisi yoktur (Coppola ark., 2022; Wojtas & Gołembiowska, 2023).

Psilosibin ve Nöroplastisite

Psilosibinin nöroplastisiteyi artırarak nörojeniz, dendritogenez ve sinaptogenez süreçlerini etkileyebileceği, sinaptik aktiviteyi değiştirdiği, glutamat sinyalini artırdığına ilişkin bulgular vardır. Psikodelikler, sinaptik plastisiteyi ketaminden benzer veya daha fazla derecede artırarak nöro- ve sinaps oluşumunu teşvik ettiği ve düşük dozlarda DNA hasarına yol açmadığı belirtilmektedir (Wojtas & Gołembiowska, 2023). Deneysel araştırmalar psikodeliklerin hem in vitro hem de in vivo ortamda kortikal nöronlarda yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri indüklediğini göstermektedir. Bu değişiklikler, 5-HT_{2A} reseptörü, tirozin reseptör kinaz B (TRKB) ve memeli rapamisin hedefi (mTOR) sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla düzenlenen sinaptik bağlantılarda artışı da içerir. Talamokortikal sinapslarda bulunan presinaptik 5-HT_{2A} reseptörlerinin uyarılması, NMDA reseptörü bağımlı mekanizmalar aracılığıyla nöroplastisite ve ilişkilendirilmiş öğrenmeyi yönlendirmektedir (Raval ark., 2021; Vollenweider & Preller, 2020). Psilosibinin merkezi sinir sistemindeki nöroplastik etkilerinin iyi anlaşılması açısından etkilerini akut ve kronik olarak ikiye ayırmak gerekir. Psilosibinin akut etkileri anterior hipokampüste, frontal ve medial temporal kortekste glukoz metabolizmasında artış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Dinlenme halindeki fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (rsfMRI) çalışmalarında ise genel olarak fonksiyonel bağlantıda etkisi birkaç hafta süren azalma gösterilmiştir. Kısaca metabolik aktivitenin arttığı ancak bununla birlikte paradoksal olarak sinyal gücünde azalma olduğu tespit edilmiştir. Kronik etkileri, nöronal plastisiteye katkıda bulunan genlerin ifadesinde artışı içermektedir (Siegel ark., 2023).

Psilosibinin Terapötik Kullanımı

1. Depresif Bozukluklar

Majör Depresif Bozukluk (MDB) için farmakoterapi, psikoterapi ve dijital müdahaleler gibi etkili tedaviler

mevcut olmasına rağmen, bu yöntemlerin etkisi sınırlıdır. Modelleme çalışmaları, en iyi uygulamalarla bile MDB'nin hastalık yükünün yalnızca üçte bir oranında azaltılabileceğini, yüksek gelirli ülkelerde bile hastaların yalnızca %16,5'inin yeterli tedavi alabildiğini göstermektedir (Buntrock ark., 2024). Klasik bir psikodelik bileşik olan psilosibin, özellikle MDB ve tedaviye dirençli depresyon (TRD) olmak üzere depresyon tedavisinde umut vaat etmektedir. Psilosibin destekli terapi, psilosibinin kontrollü bir ortamda psikolojik destekle birlikte uygulanmasını içerir ve bunun hızlı ve sürekli antidepresan etkiler ürettiği gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar psilosibinin depresif semptomları azaltmadaki etkinliğini vurgulamıştır. Randomize bir klinik çalışma, iki seans psilosibinin (20 mg/70 kg ve 30 mg/70 kg) GRID-Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (GRID-HAMD) ve Hızlı Depresif Semptomatoloji-Kendini Değerlendirme Envanteri (QIDS-SR) ile ölçülen depresyon şiddetini önemli ölçüde azalttığını bulmuştur (Davis ark., 2021). Başka bir çalışmada, tek doz psilosibinin (25 mg) Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) puanlarında plaseboya kıyasla önemli bir azalmaya yol açtığı ve etkilerinin 43 güne kadar sürdüğü bildirilmiştir (Raison ark., 2023). Meta-analizler de bu bulguları desteklemiştir. Bir meta-analizde, psilosibinin plasebo veya psikoaktif olmayan karşılaştırmalara göre büyük bir etki büyüklüğüyle (Hedges' $g=1.64$) önemli bir fayda sağladığını bildirmiştir (Metaxa & Clarke, 2024). Başka bir meta-analiz, psilosibinin hem birincil hem de ikincil depresyon tedavisinde etkili olduğunu ve güçlü bir etki büyüklüğüne sahip olduğunu (Hedges' $g = -0.89$) ortaya koymuştur (Fang ark., 2024). Psilosibinin antidepresan etkilerinin, serotonin 2A reseptörlerinin (5-HT_{2AR}) aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmektedir. Bu mekanizmanın, beyin plastisitesini ve bilişsel esnekliği artırarak olumsuz ruminasyonları azaltabileceği ve duygusal işlemeyi iyileştirebileceği düşünülmektedir (Fang ark., 2024; Nutt ark., 2024; Prouzeau ark., 2022). Özetle, psilosibin destekli terapi, majör depresif MDB ve TRD gibi ruhsal bozuklukların tedavisinde dikkate değer bir potansiyel sergilemektedir. Bununla birlikte, bu tedavi yönteminin etkinliği, güvenlik profili ve en uygun uygulama protokolleri hakkında daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için, daha geniş örneklem boyutlarına sahip, uzun süreli takiplerin gerçekleştirildiği ileri düzey klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Anksiyete Bozuklukları

Genel popülasyonun yaklaşık üçte birinin yaşamlarının bir döneminde anksiyete bozukluğu tanısı aldığı bildirilmiştir. Mevcut farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri genellikle kolay tolere edilememekte ve yeterli etkinlik göstermemektedir.

Dahası, anksiyete bozuklukları çoğu zaman kronik bir seyir izlemektedir(Feulner ark., 2023).Yapılan araştırmalar, psilosibinin hem klinik hem de sub-klinik popülasyonlarda anksiyete semptomlarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Goldberg ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir meta-analiz, psilosibinin davranışsal müdahalelerle birlikte uygulandığında, etki büyüklüğünün 0.82 ila 1.47 arasında değiştiğini ve bu etkinin anksiyete semptomlarında büyük ve istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağladığını ortaya koymuştur (Goldberg ark., 2020). Bu bulgular, psilosibinin güçlü bir anksiyolitik etkisini desteklemektedir.

Kiraga ve arkadaşlarının doğal gözlemsel çalışması, psilosibin içeren makromantarların sağlıklı bireylerde hem duruma bağlı hem de sürekli kaygıyı anlamlı derecede azalttığını ve bu etkinin en az bir hafta boyunca sürdüğünü göstermiştir (Kiraga ark., 2022). Johnson ve Griffiths tarafından yapılan bir derlemede ise kontrollü klinik çalışmaların, psilosibinin özellikle kanserle ilişkili anksiyete semptomlarını azalttığını ve tek bir uygulama sonrasında etkilerinin altı aya kadar devam ettiğini ortaya koyduğu belirtilmiştir (Johnson & Griffiths, 2017).

Psilosibinin bu etkilerinin altında yatan mekanizmaların, 5-HT2A reseptörleri aracılığıyla serotonerjik nörotransmisyonun modülasyonu ve bu modülasyonun duygusal işleme ile ruh hali düzenlemesi üzerindeki etkileri olduğu düşünülmektedir (Kraehenmann ark., 2016).

Özetle, psilosibin, MDB ile birlikte anksiyete semptomlarının yönetiminde de kısa ve uzun vadeli etkiler sunarak dikkat çeken bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak bu potansiyelin daha geniş örneklem grupları ve çeşitli klinik koşullarda incelenmesi, etkinlik ve güvenlik verilerini güçlendirmek açısından gereklidir.

3. Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), bireylerde tekrarlayıcı ve rahatsız edici düşünceler (obsesyonlar) ile bu düşünceleri nötralize etmeye yönelik zorlayıcı davranışlarla (kompulsiyonlar) karakterize edilen kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Geleneksel tedavi yöntemleri, özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve bilişsel-davranışçı terapi, her hasta için yeterince etkili olamamaktadır. Bu bağlamda, hastaların yaklaşık %40'ında mevcut tedavilere direnç gözlemlenmektedir (Owe-Larsson ark., 2024). 20. yüzyılın sonlarında, 30 yıldır şiddetli OKB semptomları olan 34 yaşındaki bir erkek hasta üzerinde yapılan klinik bir değerlendirme rapor edilmiştir. Hastanın bulaş ve düzen obsesyonları ve ritüelleşmiş kompulsiyonları olduğu; alkol ve esrarın anksiyeteyi azalttığı ancak OKB semptomlarına etkisiz kaldığı, uyarıcıların ise semptomları kötüleştirdiği belirtilmiştir. Psilosibin içeren makromantarların

kullanımıyla semptomların hafiflediği ve kronik halüsinojen kullanımının aylar süren remisyona neden olduğu bildirilmiştir (Moreno & Delgado, 1997). Aynı çalışma ekibi, psilosibinin güçlü bir 5-HT1A ve 5-HT2A/2C agonisti olarak OKB üzerindeki terapötik etkilerini daha kapsamlı bir şekilde araştırmayı hedeflemiştir. Modifiye edilmiş çift kör bir çalışmada, OKB'li dokuz hasta üzerinde yapılan değerlendirmeler, psilosibinin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (YBOCS) ile ölçülen semptomlarda anlamlı bir azalma sağladığını göstermiştir. Çalışma ayrıca, psilosibinin genel olarak iyi tolere edildiğini ve sadece geçici hipertansiyonun kayda değer bir yan etki olarak bildirildiğini ortaya koymuştur (Moreno ark., 2006). Farelerde yapılan klinik öncesi çalışmalar da psilosibinin kompulsif davranışları azaltmadaki potansiyel etkinliğini desteklemiştir. Bu çalışmalar, psilosibinin kompulsiyon karşıtı etkilerinin yalnızca 5-HT2A veya 5-HT1A reseptörleri üzerinden gerçekleşmediğini ve daha karmaşık bir etki mekanizmasının söz konusu olduğunu göstermektedir (Singh ark., 2023). Buna ek olarak, bir vaka raporu, psilosibin içeren makromantarların kronik tüketiminin OKB semptomlarında uzun süreli iyileşme sağladığını ortaya koymuş ve bu bulguları desteklemek adına daha geniş ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamıştır (Lugo-Radillo A Md & Cortes-Lopez, 2021). Özetle, psilosibin, özellikle geleneksel tedavilere dirençli OKB hastaları için, umut vadeden alternatif bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Ancak, psilosibinin güvenliği, etkinliği ve optimal doz protokollerini belirlemek amacıyla daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4. Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), yeniden yaşantılama, kaçınma, bilişsel ve duygusal değişiklikler ile aşırı uyarılmışlık belirtileri ve duygu düzenleme bozukluklarıyla karakterize, kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Sosyal ve mesleki işlevsellikte ciddi bozulmalara neden olmakta ve görülme sıklığı popülasyona göre %7–50 arasında değişmektedir. TSSB için mevcut tedaviler, genellikle yenilikçi yaklaşımlar gerektiren suboptimal sonuçlar vermektedir (Khan ark., 2022; Zaretsky ark., 2024). Klinik öncesi ve erken dönem klinik çalışmalar, psilosibinin duygusal işlemeyi güçlendirdiği ve kaçınma davranışlarını azalttığı yönündeki bulgularıyla, TSSB semptomlarının iyileşmesinde potansiyel bir terapötik rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Psilosibin destekli psikoterapi, travma geçirmiş AIDS mağdurlarını içeren açık etiketli bir çalışmada TSSB semptomlarını, bağlanma kaygısını ve depresif yakınmaları azaltmada etkinlik göstermiştir. Ayrıca, psilosibinin hipokampal nöroplastisiteyi teşvik ederek TSSB için maruz kalma temelli terapilerde kritik bir

süreç olan korkunun yok olmasını kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir (Du ark., 2023; Zaretsky ark., 2024). Psilosibinin etkilerine serotonerjik sistemin, özellikle de duygusal düzenleme ve nöroplastisitede rol oynayan 5-HT2A reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir. Psilosibin uygulamasının olumlu duygulanımı artırdığı ve TSSB semptomatolojisi ile ilgili olan olumsuz duygulanımı ve olumsuz uyarılara amigdala tepkisini azalttığı gösterilmiştir (Barrett ark., 2020; Du ark., 2023; Woodburn ark., 2024). Klinik çalışmalar henüz erken aşamadır ve ilk bulgular umut verici olsa da literatür yetersiz kalmaktadır. TSSB tedavisinde psilosibin kullanımının riskleri ve uzun vadeli etkileri daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bu nedenle, psilosibin TSSB tedavisi için potansiyel yeni bir yaklaşım sunarken, etkinliğini ve güvenlik profilini kapsamlı bir şekilde ortaya koymak için daha sağlam klinik çalışmalar gereklidir.

5. Madde Bağımlılığı

Bağımlılık, küresel düzeyde yüksek bir prevalansa sahip, kronik ve tekrarlayıcı bir tıbbi durum olarak tanımlanmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 164 milyon kişinin bağımlılıkla mücadele ettiği tahmin edilmekte olup, mevcut tedavi ve müdahaleler sınırlı bir etkinlik göstermektedir. Bağımlılığın doğasında vardır olarak dile getirilen sık nökslerde ayrı bir sorunu oluşturmakta bağımlılık tedavisi gören bireylerin yaklaşık %20'si bir ay içinde, %40'ı ise altı ay içinde nöks yaşadığı bildirilmektedir (Zafar ark., 2023). Psilosibin özellikle alkol ve tütün kullanım bozukluklarının tedavisinde potansiyel terapötik etkiler göstermiştir. Psilosibin destekli terapi yoğun içki içme günlerinde önemli azalmalar ve sigara içmeme oranlarında artış ile ilişkilendirilmiştir. Van der Meer ve ark. tarafından yapılan sistematik bir inceleme, psilosibin destekli terapinin alkol kullanım bozukluğu ve tütün kullanım bozukluğu olan hastalarda yoğun içki içme günlerinde önemli bir azalmaya ve bırakma oranlarında artışa yol açtığını göstermiştir (van der Meer ark., 2023). Başka bir klinik çalışmada, psikoterapi ile birleştirilen psilosibin, plaseboya kıyasla yoğun içki içme günlerinin yüzdesini önemli ölçüde azaltmıştır (Bogenschutz ark., 2022). Ek olarak, psilosibin düşük bir toksisite ve bağımlılık riskine sahiptir ve bu da onu kontrollü klinik koşullar altında nispeten güvenli bir seçenek haline getirir (de Veen ark., 2017). 31 yıl boyunca günlük ortalama 19 dal sigara tüketen ve daha önce altı kez bırakma girişiminde bulunan 15 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada, 15 haftalık bir program kapsamında psikoterapi ile iki ila üç kez psilosibin uygulaması gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, 6 aylık takip sonunda katılımcıların %80'inde biyokimyasal olarak doğrulanmış sigara bırakma başarısı elde edildiği gösterilmiştir. Bu oran, mevcut davranışsal veya farmakolojik müdahalelerle sağlanan başarı oranlarına (%35'in

altında) kıyasla çok daha yüksektir (Cahill ark., 2014). Bağımlılık yalnızca tütün ve alkolle sınırlı olmayıp, opioidler, kokain, metamfetamin ve davranışsal bağımlılıklar gibi bağımlılıkların tedavisinde psilosibin üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlı olup, diğer bağımlılıklardaki etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmek önemlidir. Her ne kadar diğer psikedeliklerle, özellikle MDMA ve LSD ile bağımlılık tedavisine yönelik bazı çalışmalar yapılmış olsa da, psilosibin üzerine odaklanan araştırmalar sınırlıdır.

Özetle, psilosibin destekli terapinin, özellikle Alkol ve tütün kullanım bozukluğu olmak üzere bazı madde kullanım bozuklukları için umut verici bir tedavi olduğu görülmektedir; ancak klinik pratikteki rolünün belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. Yeme Bozuklukları

Yeme bozuklukları (YB), anormal yeme davranışlarıyla karakterize olan ve fiziksel ile ruhsal sağlığı olumsuz etkileyen ciddi rahatsızlıklar grubudur. Yetişkinlerde en yaygın görülen yeme bozuklukları arasında anoreksiya nervoza (AN), bulimiya nervoza ve tıknırcasına yeme bozukluğu yer almaktadır. AN'li hastalarının yaklaşık üçte ikisinin zamanla iyileştiği, ancak bazı hastaların yıllar hatta on yıllar boyunca hastalıkla mücadele ettiği rapor edilmiştir. Özellikle AN'nin tedavi seçeneklerinin oldukça sınırlı olduğu bildirilmiş olup, bu durum tedaviye dirençli vakalarda etkili olabilecek ve iyileşme sürecini hızlandırabilecek yeni tedavilere duyulan ihtiyacın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Psilosibin, bilişsel esneklik ve serotonerjik fonksiyon üzerindeki etkileri nedeniyle yeme bozuklukları, özellikle anoreksiya nervoza (AN) için ek bir tedavi olarak potansiyel göstermiştir. Bilişsel esneklik eksikliği, yeme bozukluklarını tedavi etmede önemli bir zorluktur ve serotonerjik bir psikedelik olan psilosibin, diğer psikiyatrik durumlarda bilişsel esnekliği artırma yeteneğini göstermiştir. Bu, psilosibinin yeme bozukluklu bireylere, özellikle katı düşünce kalıplarına ve tedaviye dirence sahip olanlara fayda sağlayabileceği potansiyel bir mekanizmayı önermektedir (Calder ark., 2023; Koning & Brietzke, 2023). Anoreksiya nervoza tanılı 10 yetişkin kadını içeren Faz 1, açık etiketli uygulanabilirlik çalışması, psikolojik destekle birlikte tek bir seans 25 mg sentetik psilosibin dozunun güvenli, tolere edilebilir ve kabul edilebilir olduğunu göstermiştir. Önemli bir olumsuz olay bildirilmemiş ve katılımcılar tedaviyi kabul edilebilir bulduğunu bildirmiştir. Bu çalışma, daha büyük, kontrollü denemelerde etkinliği ve güvenliği belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır (Peck ark., 2023). Ek olarak, hayvan çalışmaları psilosibinin, serotonerjik mekanizmalar aracılığıyla bilişsel esnekliği artırarak AN semptomlarını iyileştirebileceği hipotezini

desteklemiştir. Bu bulgular, bilişsel katılıkla karakterize edilen diğer psikiyatrik bozukluklarda psilosibinin gözlemlenen faydalarıyla uyumludur (Conn ark., 2024). Özetle, psilosibin yeme bozuklukları, özellikle anoreksiya nervoza için potansiyel bir tedavi olarak umut vadetse de mevcut kanıtlar ön aşamadır.

Psilosibinin Güvenlik ve Yan Etki Profili

Serotonerjik bir halüsinogen olan psilosibin, depresyon ve anksiyete başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklardaki tedavi edici potansiyeli açısından araştırılmıştır. Psilosibinin terapötik dozlardaki güvenlik ve yan etki profili çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Psilosibinin yaygın akut yan etkileri arasında baş ağrısı, mide bulantısı, anksiyete, baş dönmesi ve yüksek kan basıncı bulunur. Bu etkiler genellikle geçicidir ve 48 saat içinde düzelir. Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, bu yan etkilerin plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmiştir (Yerubandi ark., 2024). Psilosibinin psikiyatrik ve madde bağımlılığı durumlarındaki güvenliğine dair daha geniş bir incelemede, geçici mide bulantısı ve baş ağrısı en sık görülen tedaviye bağlı yan etkiler olarak rapor edilmiştir. Geçici anksiyete de sıklıkla bildirilmiş ve bazı durumlarda yönetim için benzodiazepinler kullanılmıştır. Kan basıncında ve kalp hızında kısmi artışlar gözlemlenmiş, nadir hipertansiyon vakaları ise antihipertansif tedavi gerektirmiştir (Kaminski & Reinert, 2024). Psilosibin de dahil olmak üzere psikedeliklerin kardiyovasküler güvenliği üzerine yapılan bir çalışmada, serotoninle ilişkili kardiyotoksikite ve semptomatik etkilere dair potansiyel riskler vurgulanmış; ancak klinik çalışmalar, psilosibinin sağlıklı gönüllülerde göreceli kardiyovasküler güvenliğini desteklemiştir (Wsót, 2023). Tedaviye dirençli depresyon üzerine yapılan bir klinik çalışmada ise psilosibin iyi tolere edilmiş; en yaygın yan etkiler arasında geçici anksiyete, konfüzyon, düşünce bozukluğu, hafif mide bulantısı ve baş ağrısı bildirilmiştir. Çalışmada ciddi veya beklenmeyen yan etkiler gözlenmemiştir (Carhart-Harris ark., 2016). Psilosibinin terapötik faydaları kanıtlanmış olsa da bazı klinik çalışmalarda intihar düşüncelerinde ve intihar dışı kendine zarar verme davranışlarında artış rapor edilmiştir (Sharma ark., 2023). Bu durum, intihar düşüncesi olan hastalarda psilosibin kullanımının potansiyel risklerini artırabileceğini göstermektedir. Genel olarak, psilosibin, geçici ve yönetilebilir yan etkilerle tolere edilebilir bir güvenlik profiline sahip olarak değerlendirilmektedir. Ancak, özellikle klinik ortamlarda, dikkatli izleme ve yan etkilerin etkin bir şekilde yönetimi büyük önem taşımaktadır.

Psilosibin Kullanımında Yasal ve Etik Konular

Psilosibin içeren makromantarlar ülkemizde 1982 yılında Resmî Gazete 'de yayımlanan karar ile uyuşturucu maddeler kapsamına alınmıştır. Bu makromantarların imal, ithal, ihraç eden, satan kişi veya kişiler 5237 sayılı TCK'nın 188. maddesi kapsamında değerlendirilmektedir (Aşıcioğlu ark., 2020). Psilosibin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Kontrollü Maddeler Yasası kapsamında

bir Çizelge I maddesi olarak sınıflandırılmıştır ve bu da yüksek bir kötüye kullanım potansiyeli ve kabul görmüş bir tıbbi kullanım olmadığını göstermektedir. Ancak Oregon ve Colorado gibi eyaletler, belirli bağlamlarda denetlenen kullanımına izin veren yasalar çıkarmıştır (Siegel ark., 2023). Avustralya, 2023 itibarıyla psilosibin ve MDMA'nın belirli tıbbi amaçlar için düzenlenmiş kullanımını onayladı. Bu düzenleyici değişiklik, katı yönergeler altında kontrollü terapötik kullanıma izin veriyor (Xenakis & Shannon, 2024). İsrail, ABD ve Avustralya'daki gelişen politikalara benzer şekilde, sıkı düzenleyici çerçeveler altında psikedeliklerin tıbbi amaçlarla kullanılmasına izin veriyor (Andrews ark., 2024). Avrupa'da, psilosibinin terapötik potansiyelini incelemek için birden fazla Faz II ve III klinik denemesi devam etmektedir. Ancak, yasal statüsü büyük ölçüde kısıtlayıcı olmaya devam etmektedir ve çoğu ülke bunu kontrollü bir madde olarak sınıflandırmaktadır (Xenakis & Shannon, 2024). Psilosibin şu anda araştırma aşamasındadır ve devam eden Faz II ve III klinik denemeleri vardır. FDA gibi kurumlardan düzenleyici onay beklenmektedir ve klinik denemeler dışında kullanımı yasadışı olmaya devam etmektedir (Barber & Dike, 2023; McGuire ark., 2024). Psilosibinin benzersiz psikoaktif özellikleri, geliştirilmiş bir bilgilendirilmiş onay sürecini gerektirir. Hastalar, ruh hali, algı ve farkındalık değişiklikleri potansiyeli ve akut anksiyete ve disfori riskleri hakkında bilgilendirilmelidir (Marks ark., 2024). Psilosibinin terapötik kullanımı, fiziksel temasın uygun kullanımı ve aktarım ve karşı aktarım sorunlarının yönetimi de dahil olmak üzere mesleki sınırlar konusunda net yönergeler gerektirir (McGuire ark., 2024). Özetle, psilosibin çeşitli psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde umut vadetse de kullanımı hasta güvenliğini ve eşit erişimi sağlamak için dikkatlice yönetilmesi gereken karmaşık yasal ve etik zorluklarla doludur.

Sonuç

Psilosibin, tedaviye dirençli depresyon ve madde kullanım bozuklukları gibi ruhsal hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Terapötik etkileri iyi tolere edilmekle birlikte, ciddi psikiyatrik komorbiditeler taşıyan hastalarda dikkatli değerlendirme gerekmektedir. Psilosibinin güvenliği ve etkinliğiyle ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmakta olup, dikkatli izleme altında rasyonel bir tedavi seçeneği sunma potansiyeli taşımaktadır.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar eşit katkıya sahiptir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Etik Beyanı: Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur. (Doğançan Sönmez, Aslı Enzel Koç)

Kaynaklar

- Andrews, C. M., Hall, W., Humphreys, K., & Marsden, J. (2024). Crafting effective regulatory policies for psychedelics: What can be learned from the case of cannabis? *Addiction*. doi:10.1111/add.16575
- Araújo, A. M., Carvalho, F., Bastos Mde, L., Guedes de Pinho, P., & Carvalho, M. (2015). The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol*, 89(8), 1151-1173. doi:10.1007/s00204-015-1513-x
- Barber, G. S., & Dike, C. C. (2023). Ethical and Practical Considerations for the Use of Psychedelics in Psychiatry. *Psychiatr Serv*, 74(8), 838-846. doi:10.1176/appi.ps.20220525
- Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep*, 10(1), 2214. doi:10.1038/s41598-020-59282-y
- Bogenschutz, M. P., Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forcehimes, A. A., Laska, E., Mennenga, S. E., O'Donnell, K., Owens, L. T., Podrebarac, S., Rotrosen, J., Tonigan, J. S., & Worth, L. (2022). Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 79(10), 953-962. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.2096
- Bonnieux, J. N., VanderZwaag, B., Premji, Z., Garcia-Romeu, A., & Garcia-Barrera, M. A. (2023). Psilocybin's effects on cognition and creativity: A scoping review. *J Psychopharmacol*, 37(7), 635-648. doi:10.1177/02698811231179801
- Buntrock, C., Harrer, M., Sprenger, A. A., Illing, S., Sakata, M., Furukawa, T. A., Ebert, D. D., & Cuijpers, P. (2024). Psychological interventions to prevent the onset of major depression in adults: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 11(12), 990-1001. doi:10.1016/S2215-0366(24)00345-6
- Cahill, K., Stevens, S., & Lancaster, T. (2014). Pharmacological treatments for smoking cessation. *JAMA*, 311(2), 193-194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283787>
- Calder, A., Mock, S., Friedli, N., Pasi, P., & Hasler, G. (2023). Psychedelics in the treatment of eating disorders: Rationale and potential mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol*, 75, 1-14. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.05.008
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627. doi:10.1016/s2215-0366(16)30065-7
- Conn, K., Milton, L. K., Huang, K., Munguba, H., Ruuska, J., Oldfield, B. J., & Foldi, C. J. (2024). Psilocybin restrains activity-based anorexia in female rats by enhancing cognitive flexibility: contributions from 5-HT1A and 5-HT2A receptor mechanisms. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-024-02575-9
- Coppola, M., Bevione, F., & Mondola, R. (2022). Psilocybin for Treating Psychiatric Disorders: A Psychonaut Legend or a Promising Therapeutic Perspective? *J Xenobiot*, 12(1), 41-52. doi:10.3390/jox12010004
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 78(5), 481-489. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285
- de Veen, B. T., Schellekens, A. F., Verheij, M. M., & Homberg, J. R. (2017). Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert Rev Neurother*, 17(2), 203-212. doi:10.1080/14737175.2016.1220834
- Demmler, R., Fricke, J., Dörner, S., Gressler, M., & Hoffmeister, D. (2020). S-Adenosyl-L-Methionine Salvage Impacts Psilocybin Formation in "Magic" Mushrooms. *Chembiochem*, 21(9), 1364-1371. doi:10.1002/cbic.201900649
- Dos Santos, R. G., Bouso, J. C., Rocha, J. M., Rossi, G. N., & Hallak, J. E. (2021). The Use of Classic Hallucinogens/Psychedelics in a Therapeutic Context: Healthcare Policy Opportunities and Challenges. *Risk Manag Healthc Policy*, 14, 901-910. doi:10.2147/rmhp.S300656
- Du, Y., Li, Y., Zhao, X., Yao, Y., Wang, B., Zhang, L., & Wang, G. (2023). Psilocybin facilitates fear extinction in mice by promoting hippocampal neuroplasticity. *Chin Med J*, 136(24), 2983-2992. doi:10.1097/cm9.0000000000002647
- Fang, S., Yang, X., & Zhang, W. (2024). Efficacy and acceptability of psilocybin for primary or secondary depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychiatry*, 15, 1359088. doi:10.3389/fpsy.2024.1359088
- Feulner, L., Sermchaiwong, T., Rodland, N., & Galarneau, D. (2023). Efficacy and safety of psychedelics in treating anxiety disorders. *Ochsner Journal*, 23(4), 315-328. doi:10.31486/toj.23.0076
- 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 Res*, 284, 112749. doi:10.1016/j.psychres.2020.112749
- Heal, D. J., Smith, S. L., Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2023). Psychedelics: Threshold of a Therapeutic Revolution. *Neuropharmacology*, 236, 109610. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109610
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, T., & Troxler, F. (1959). Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. *Helvetica Chimica Acta*, 42(5), 1557-1572. doi:10.1002/hlca.19590420518
- Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, 14(3), 734-740. doi:10.1007/s13311-017-0542-y
- Kaminski, D., & Reinert, J. P. (2024). The Tolerability and Safety of Psilocybin in Psychiatric and Substance-Dependence Conditions: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*, 58(8), 811-826. doi:10.1177/10600280231205645

- Khan, A. J., Bradley, E., O'Donovan, A., & Woolley, J. (2022). Psilocybin for Trauma-Related Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, 56, 319-332. doi:10.1007/7854_2022_366
- Kiraga, M. K., Kuypers, K. P. C., Uthaug, M. V., Ramaekers, J. G., & Mason, N. L. (2022). Decreases in State and Trait Anxiety Post-psilocybin: A Naturalistic, Observational Study Among Retreat Attendees. *Front Psychiatry*, 13, 883869. doi:10.3389/fpsyt.2022.883869
- Koning, E., & Brietzke, E. (2023). Psilocybin-Assisted Psychotherapy as a Potential Treatment for Eating Disorders: a Narrative Review of Preliminary Evidence. *Trends Psychiatry Psychother*. doi:10.47626/2237-6089-2022-0597
- Kraehenmann, R., Schmidt, A., Friston, K., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2016). The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *Neuroimage Clin*, 11, 53-60. doi:10.1016/j.nicl.2015.08.009
- Lugo-Radillo A Md, P., & Cortes-Lopez, J. M. (2021). Long-term Amelioration of OCD Symptoms in a Patient with Chronic Consumption of Psilocybin-containing Mushrooms. *J Psychoactive Drugs*, 53(2), 146-148. doi:10.1080/02791072.2020.1849879
- Mahmood, Z. A. (2013). Bioactive Alkaloids from Fungi: Psilocybin 18. *Hand Book of Natural Products*.
- Marks, M., Brendel, R. W., Shachar, C., & Cohen, I. G. (2024). Essentials of Informed Consent to Psychedelic Medicine. *JAMA psychiatry*, 81(6), 611-617. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.0184
- MacCallum, C. A., Lo, L. A., Pistawka, C. A., & Deol, J. K. (2022). Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1040217.
- McGuire, A. L., Cohen, I. G., Sisti, D., Baggott, M., Celidwen, Y., Devenot, N., Gracias, S., Grob, C., Harvey, I., Kiou, B., Marks, M., Mithoefer, M., Nielson, E., Öngür, D., Pallas, A., Peterson, A., Schenberg, E. E., Summergrad, P., Waters, B., Williams, M. T., & Yaden, D. B. (2024). Developing an Ethics and Policy Framework for Psychedelic Clinical Care: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open*, 7(6), e2414650. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.14650
- Metaxa, A. M., & Clarke, M. (2024). Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 385, e078084. doi:10.1136/bmj-2023-078084
- Meyer, M., & Slot, J. (2023). The evolution and ecology of psilocybin in nature. *Fungal Genet Biol*, 167, 103812. doi:10.1016/j.fgb.2023.103812
- Moreno, F. A., & Delgado, P. L. (1997). Hallucinogen-induced relief of obsessions and compulsions. *American Journal of Psychiatry*, 154(7), 1037-1038. https://doi.org/10.1176/ajp.154.7.1037
- 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. *J Clin Psychiatry*, 67(11), 1735-1740. doi:10.4088/jcp.v67n1110
- Nichols, D. E. (2012). Structure-activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 1(5), 559-579. doi:https://doi.org/10.1002/wmts.42
- Nutt, D. J., Peill, J. M., Weiss, B., Godfrey, K., Carhart-Harris, R. L., & Erritzoe, D. (2024). Psilocybin and Other Classic Psychedelics in Depression. *Curr Top Behav Neurosci*, 66, 149-174. doi:10.1007/7854_2023_451
- O'Leary, O. F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Faster, better, stronger: towards new antidepressant therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol*, 753, 32-50. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.046
- Osmond, H. (1957). A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci*, 66(3), 418-434. doi:10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x
- Owe-Larsson, M., Kamińska, K., Buchalska, B., Mirowska-Guzel, D., & Cudnoch-Jędrzejewska, A. (2024). Psilocybin in pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacol Rep*. doi:10.1007/s43440-024-00633-1
- Peck, S. K., Shao, S., Gruen, T., Yang, K., Babakanian, A., Trim, J., Finn, D. M., & Kaye, W. H. (2023). Psilocybin therapy for females with anorexia nervosa: a phase 1, open-label feasibility study. *Nat Med*, 29(8), 1947-1953. doi:10.1038/s41591-023-02455-9
- Prouzeau, D., Conejero, I., Voyvodic, P. L., Becamel, C., Abbar, M., & Lopez-Castroman, J. (2022). Psilocybin Efficacy and Mechanisms of Action in Major Depressive Disorder: a Review. *Current psychiatry reports*, 24(10), 573-581. doi:10.1007/s11920-022-01361-0
- Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Slosower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., Mletzko, T., Nicholas, C. R., Hutson, P. R., Tarpley, G., Utzinger, M., Leno, K., Warchol, K., Gapasin, T., Davis, M. C., Nelson-Douthett, C., Wilson, S., Brown, C., Linton, W., Johnson, M. W., Ross, S., & Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(9), 843-853. doi:10.1001/jama.2023.14530
- Raval, N. R., Johansen, A., Donovan, L. L., Ros, N. F., Ozenne, B., Hansen, H. D., & Knudsen, G. M. (2021). A Single Dose of Psilocybin Increases Synaptic Density and Decreases 5-HT_{2A} Receptor Density in the Pig Brain. *Int J Mol Sci*, 22(2). doi:10.3390/ijms22020835
- Sahagún, B. d., Anderson, A. J., & Dibble, C. E. (1950). General history of the things of New Spain. *Florentine Codex*.
- Sayin, H. Ü. (2017). Psychoactive Plants Consumed in Religious Rituals: Common Archetypal Symbols & Figures in Myths & Religions. *Sexus Journal*, 2(5), 201-236.

- Sharma, P., Nguyen, Q. A., Matthews, S. J., Carpenter, E., Mathews, D. B., Patten, C. A., & Hammond, C. J. (2023). Psilocybin history, action and reaction: A narrative clinical review. *J Psychopharmacol*, 37(9), 849-865. doi:10.1177/02698811231190858
- Siegel, J. S., Daily, J. E., Perry, D. A., & Nicol, G. E. (2023). Psychedelic Drug Legislative Reform and Legalization in the US. *JAMA psychiatry*, 80(1), 77-83. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.4101
- Siegel, J. S., Subramanian, S., Perry, D., Kay, B., Gordon, E., Laumann, T., Reneau, R., Gratton, C., Horan, C., Metcalf, N., Chacko, R., Schweiger, J., Wong, D., Bender, D., Padawer-Curry, J., Raison, C., Raichle, M., Lenze, E. J., Snyder, A. Z., Dosenbach, N. U. F., & Nicol, G. (2023). Psilocybin desynchronizes brain networks. *medRxiv*. doi:10.1101/2023.08.22.23294131
- Singh, S., Botvinnik, A., Shahar, O., Wolf, G., Yakobi, C., Saban, M., Salama, A., Lotan, A., Lerer, B., & Lifschytz, T. (2023). Effect of psilocybin on marble burying in ICR mice: role of 5-HT1A receptors and implications for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*, 13(1), 164. doi:10.1038/s41398-023-02456-9
- Stoliker, D., Egan, G. F., Friston, K. J., & Razi, A. (2022). Neural Mechanisms and Psychology of Psychedelic Ego Dissolution. *Pharmacol Rev*, 74(4), 876-917. doi:10.1124/pharmrev.121.000508
- Thomann, J., Kolaczynska, K. E., Stoeckmann, O. V., Rudin, D., Vizeli, P., Hoener, M. C., Pryce, C. R., Vollenweider, F. X., Liechti, M. E., Duthaler, U. (2024). In vitro and in vivo metabolism of psilocybin's active metabolite psilocin. *Front Pharmacol*, 15, 1391689. doi:10.3389/fphar.2024.1391689
- van der Meer, P. B., Fuentes, J. J., Kaptein, A. A., Schoones, J. W., de Waal, M. M., Goudriaan, A. E., Kramers, K., Schellekens, A., Somers, M., Bosong, M.G., Batalla, A. (2023). Therapeutic effect of psilocybin in addiction: A systematic review. *Front Psychiatry*, 14, 1134454. doi:10.3389/fpsy.2023.1134454
- Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 21(11), 611-624. doi:10.1038/s41583-020-0367-2
- Wasson, R.G. (1957). Seeking the magic mushroom: A New York banker goes to Mexico's mountains to participate in the age-old rituals of indians who chew strange growths that produce visions. *Life* 42, 100e120.
- Wojtas, A., & Golembiowska, K. (2023). Molecular and Medical Aspects of Psychedelics. *Int J Mol Sci*, 25(1). doi:10.3390/ijms25010241
- Woodburn, S. C., Levitt, C. M., Koester, A. M., & Kwan, A. C. (2024). Psilocybin Facilitates Fear Extinction: Importance of Dose, Context, and Serotonin Receptors. *ACS Chem Neurosci*. doi:10.1021/acchemneuro.4c00279
- Wsół, A. (2023). Cardiovascular safety of psychedelic medicine: current status and future directions. *Pharmacol Rep*, 75(6), 1362-1380. doi:10.1007/s43440-023-00539-4
- Xenakis, S. N., & Shannon, S. M. (2024). What is needed for the roll-out of psychedelic treatments? *Curr Opin Psychiatry*, 37(4), 277-281. doi:10.1097/ycp.0000000000000946
- Yerubandi, A., Thomas, J. E., Bhuiya, N., Harrington, C., Villa Zapata, L., & Caballero, J. (2024). Acute Adverse Effects of Therapeutic Doses of Psilocybin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*, 7(4), e245960. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.5960
- Zafar, R., Siegel, M., Harding, R., Barba, T., Agnorelli, C., Suseelan, S., Roseman, L., Wall, M., Nutt, D. J., & Erritzoe, D. (2023). Psychedelic therapy in the treatment of addiction: the past, present and future. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1183740. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1183740>
- Zaretsky, T. G., Jagodnik, K. M., Barsic, R., Antonio, J. H., Bonanno, P. A., MacLeod, C., Pierce, C., Carney, H., Morrison, M. T., Saylor, C., Danias, G., Lepow, L., Yehuda, R. (2024). The Psychedelic Future of Post-Traumatic Stress Disorder Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*, 22(4), 636-735. doi:10.2174/1570159x22666231027111147