



DERLEME | REVIEW

Psikedelik Destekli Terapiler: Bir Gözden Geçirme

Psychedelic-Assisted Therapies: A Review

Ömer Kaptanoğlu ¹

1. Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Abstract

Following decades of prohibition and scientific neglect, psychedelics are re-emerging as potential harbingers of a paradigm shift in modern psychiatry. This comprehensive review examines the historical roots of psychedelic-assisted psychotherapy (PAP), the pharmacological profiles of key molecules (Psilocybin, LSD, MDMA, Ketamine, DMT, Ibogaine, Mescaline), their standardized therapeutic protocols, clinical efficacy, and safety profiles. Despite belonging to diverse chemical classes, it is shown that most of these substances converge on common neurobiological pathways, such as inhibition of the Default Mode Network (DMN) and promotion of neuroplasticity, creating a "window of opportunity" for cognitive flexibility and therapeutic change. Clinical evidence indicates significant promise for MDMA in treating Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), psilocybin and ketamine for Treatment-Resistant Depression (TRD), and ibogaine for opioid use disorder. Therapeutic success is critically dependent on administering these potent molecules within a structured psychotherapeutic protocol (preparation, session, integration). While safety profiles differ significantly depending on the molecule (e.g., the cardiotoxicity of ibogaine, the abuse potential of ketamine), methodological limitations (e.g., challenges in blinding) and socio-political hurdles remain important challenges for the field. In conclusion, psychedelic-assisted psychotherapy holds the potential to revolutionize modern psychiatry by offering short-term, transformative interventions as an alternative to chronic symptom management. However, the safe and effective realization of this potential depends on further rigorous scientific research, standardized training, and thoughtful regulation.

Keywords: Psychedelic-assisted psychotherapy, psilocybin, MDMA, ketamine, treatment-resistant depression

Öz

Psikedelikler, yarım asır süren yasaklamaların ve bilimsel yok sayılmanın ardından, modern psikiyatride potansiyel bir paradigma kaymasının habercisi olarak yeniden ortaya çıkmaktadır. Bu derleme, psikedelik destekli psikoterapinin (PDP) tarihsel kökenlerini, sosyopolitik engellerini ve günümüzdeki bilimsel rönesansını bütüncül bir bakış açısıyla ele almaktadır. Çalışma kapsamında, temel moleküllerin (Psilosibin, LSD, MDMA, Ketamin, DMT, Ibogain, Meskalin) farmakolojik profilleri, standardize edilmiş terapi protokolleri, klinik etkinlikleri ve güvenlik profilleri karşılaştırmalı olarak incelenmektedir. Farklı kimyasal sınıflara ait olmalarına rağmen, bu maddelerin çoğunun Varsayılan Mod Ağı (DMN) inhibisyonu ve nöroplastisiteyi teşvik etme gibi ortak nörobiyolojik yollar üzerinden bilişsel esneklik ve terapötik değişim için bir "fırsat penceresi" yarattığı gösterilmektedir. Klinik kanıtlar; MDMA'nın Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), psilosibin ve ketaminin tedaviye dirençli depresyon (TDD), ibogainin ise opioid bağımlılığı tedavisinde umut verici olduğunu ortaya koymaktadır. Terapötik başarı, bu güçlü moleküllerin yapılandırılmış bir psikoterapi protokolü (hazırlık, seans, entegrasyon) içinde uygulanmasına sıkı sıkıya bağlıdır. Moleküle göre ciddi farklılıklar gösteren güvenlik profilleri, metodolojik sınırlılıklar (körleme zorluğu) ve sosyopolitik engeller alanın önündeki önemli zorluklardır. Sonuç olarak, psikedelik destekli psikoterapi, kronik semptom yönetimi yerine kısa süreli ve dönüştürücü müdahaleler sunarak modern psikiyatride devrim yaratma potansiyeli taşımaktadır; ancak bu potansiyelin güvenle hayata geçirilmesi, daha fazla bilimsel araştırmaya, standartlaştırılmış eğitime ve dikkatli regülasyonlara bağlıdır.

Anahtar kelimeler: Psikedelik destekli psikoterapi, psilosibin, MDMA, ketamin, tedaviye dirençli depresyon

Giriş

Psikodelikler; biliş, emosyon ve algıda geçici değişimlere sebep olan psikoaktif bileşiklerdir. Özelliklerinden ötürü kültürel ve tıbbi anlamda insanı dönüştürme potansiyeli ile dikkat çekmiştir (Nichols & Walter, 2021). 20. yüzyılın ortalarından itibaren zenginleşen etnografik, kültürel ve edebi kaynaklar sayesinde bilimsel merak artırmış; ancak dönemin siyasi ve sosyal ortamından etkilenip geri planda tutulmuşlardır (Hall, 2022; Rucker vd., 2018; Rucker & Seth, 2021). Bu bölüm, psikodeliklerin tarihsel sürecini, erken klinik uygulamalardan başlayıp modern psikoterapötik çalışmalara kadar uzanan dönüşümünü inceleyecektir. Meskalin, Psilosibin, LSD, MDMA, DMT, İbogain ve Ketamin gibi maddelerin (klasik psikodelikler, empatojenler ve dissosiyatifler dahil) psikiyatrideki tedavilerdeki rollerini inceleyerek, bu maddelerin tarihsel süreç içindeki durumlarını ve günümüzdeki rönesansını inceleyeceğiz (dos Santos vd., 2021; Sandison, 2016).

Psikodeliklerin erken keşfi ve kullanımları etnografik kayıtlarda sıkça dile getirilse de psikiyatride ilk kullanımlar 20.yüzyılın ilk yarısında LSD (liserjik asit dietilamid)'nin keşfiyle başlamıştır. Albert Hofmann tarafından 1943'te sentezlenen LSD, kısa sürede psikiyatristlerin dikkatini çekti ve bilinç üzerindeki etkileri nedeniyle psikoterapi seanslarında hastaların duygusal ve bilişsel süreçlerini değerlendirmek için kullanıldı (Nichols & Walter, 2021). LSD özellikle psikanalitik terapide ilk keşfedildiği yıllarda bastırılmış anıların ortaya çıkarılması ve katarsis sağlamak için kullanılmıştır (Sandison, 2016).

Aynı tarihlerde psilosibin (sihirli mantarların aktif bileşeni) ve meskalin (peyote düğmeleri) gibi diğer psikodelikler de psikiyatrik araştırmalarda kullanılmıştır. Bu dönem içinde Timothy Leary ve ekibi Harvard Psilosibin Projesi kapsamında psilosibini ruhsal deneyimler ve psikoterapi bağlamında araştırmıştır (Rucker vd., 2018b). Bu erken dönemde düşük doz psikodeliklerin uzun süren terapi seanslarında kullanımı ile karakterize olan Psikolitik terapi, yüksek dozlarda kısa ve yoğun etkiler oluşturmayı hedefleyen Psikodelik terapi yaklaşımları ortaya çıktı (Nichols & Walter, 2021). Yapılan çalışmalar depresyon, anksiyete bozukluğu ve alkol bağımlılığı gibi hastalıklarda olumlu sonuçlar vermiş olsa da daha sonraki dönemlerde metodolojik sorunlar, sınırlamalar ve standardizasyon yetersizlikleri nedeniyle sık sık eleştiri aldı (Rucker vd., 2016).

Psikodeliklerin yoğun şekilde kullanıldığı bu altın çağı 1960-1970'li yılların siyasi, sosyal ve bilimsel ortamından dolayı dramatik şekilde sona erdi (Hall, 2022). Psikodeliklerin önemli savunucularından olan Timothy Leary'nin "Turn on, tune in, drop out" (Açıl, ayarını bul, bırak) sloganı gençler arasında psikodeliklerin yaygın şekilde kullanılmasına, bir eğlence aracı olarak görülmesine sebep oldu. Bunun yanında etnografik kaynaklarda ritüele hâkim bir şaman liderliğinde yapılan kullanımlar, psikodelik maddelerin popülerleşmesinin ardından kontrolsüz kullanıma bağlı kullanan kişilerin "Bad Trip" denen yoğun anksiyete, korku, paranoya, halüsinasyonları içeren olumsuz deneyimleri sık sık yaşamasına, bazı kişilerde kalıcı psikolojik travmalara ve psikotik belirtilerin görülmesine neden oldu. Bu gibi nedenlerden dolayı psikodelikler üzerindeki olumsuz algı güçlendi. Bu tür vakalar medyada sansasyonel haberler olarak sunulunca psikodelik maddelere olan korkuyu daha da körükledi. Bu gelişmelerin sonunda toplumsal negatif algı nedeniyle Leary'nin Harvard'daki çalışmaları psikodelik ayin olarak görülmeye başlandı ve bu negatif ortamda Leary'nin üniversitedeki işine de son verildi (Lee & Shlain, 1985). 60'lı yılların başında ABD'nin içinde bulunduğu durumda psikodelikler sadece bir eğlence aracı değil, mevcut düzene bir başkaldırı, Vietnam Savaşına bir tepki sembolü olarak görülmeye başlanmıştı. Hükümetler bu maddeleri kullanan gençliği, toplumsal normları ve otoriteyi tehdit eden bir oluşum olarak görmeye başladı, bu durumun bir halk sağlığı sorunu olmaktan daha çok bir asayiş sorunu olarak görülmesine neden oldu (Stevens, 1987). Bu durumlar toplumsal baskıyı da beraberinde getirmiştir ve bu baskılar nedeniyle 1966 yılında LSD yasadışı ilan edildi. Bu sürecin zirvesi Kapsamlı Uyuşturucu Suistimalini Önleme ve Kontrol Yasası (Controlled Substances Act) oldu. Bu yasa ile LSD, meskalin ve psilosibin gibi klasik psikodelikler "yüksek suistimal potansiyeli olan ve kabul edilmiş tıbbi kullanımı bulunmayan" en kısıtlayıcı liste 1'e alındı ve yapılacak çalışmalar imkânsız hale geldi (Belouin & Henningfield, 2018). Kısıtlamalar Avrupa'da ve diğer bölgelerde de benzer şekilde yayıldı (Hall, 2022). Mucidi Albert Hofmann'ın "LSD: My Problem Child" isimli otobiyografisinde vurguladığı gibi keşfi, karşı kültür tarafından kucaklanması sonucunda "Problem çocuğa" dönüşmüş olan psikodeliklerin bu olumsuz mirası psikodeliklerin bilimsel ve terapötik potansiyelinin yeniden keşfedilmesinin önünde yıllarca önemli bir engel olarak kalmıştır (Hofmann, 1980).

Bazı araştırmacılar bu dönemlerde halk ve araştırmacılar arasında psikodeliklere olan ilginin azaldığını ve bu durumun günümüz popüler psikofarmakolojisinin gelişmesine yarar sağladığını vurgular (Hall, 2022). Bazı araştırmacılar MDMA gibi maddeleri travma sonrası stres bozukluğu ve çift terapisi gibi alanlarda gizli şekilde kullanmaya devam etti ancak bu çalışmalar belgelendirilmedi (Nutt vd., 2020a). 1990'lı yılların sonu 2000'lerin başında Psikodelik rönesansı yaşanmaya başlandı ve bu alandaki çalışmalar yeniden artış gösterdi. Bu değişimin metodolojideki değişiklikler,

nörobilimdeki keşifler ve mevcut tedavilerin hastalıklar üzerindeki etkinliğinin yetersiz kalmasıyla tetiklendiği düşünülebilir (Nutt vd., 2020a). Özellikle psilosibin ve MDMA üzerine yapılan bu çalışmaların bu yeniden canlanmayı hızlandırdığı klinik çalışmalara ilham verdiği düşünülebilir. Bu akıma paralel olarak, bir anestezi olan ketaminin de tedaviye dirençli depresyon üzerindeki hızlı etkilerinin keşfedilmesi, psikiyatride yeni ve hızlı etki eden tedavi arayışlarını daha da güçlendirmiştir. Johns Hopkins Üniversitesi ve Imperial College London gibi büyük merkezler psilosibinin depresyon, anksiyete gibi hastalıklar üzerine etkilerini araştıran çalışmalar başlattı (Belouin & Henningfield, 2018). Psilosibinin terminal dönem kanser hastalarının varoluşsal anksiyete ve depresif belirtilerine umut verici sonuçlar rapor edildi (Rucker vd., 2016). 2010'lu yıllarda yapılan klinik çalışmalar psilosibinin tedaviye yanıtın düşük olduğu dirençli hasta grubunda hızlı ve kalıcı etkiler sağladığı bildirilmiştir (dos Santos vd., 2021). Bununla birlikte, MDMA'nın Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) tedavisinde kullanma çalışmaları dikkat çekti. Faz 2 ve Faz 3 çalışmaları yapılan MDMA destekli TSSB psikoterapisinin olguların yaklaşık %70 oranında iyileşmesini sağladığını gösterdi (Nutt vd., 2020b). Bu Rönesans yalnızca klinik uygulamalarda sınırlı kalmadı ve psikodeliklerin nörobiyolojik mekanizmaları da yoğun şekilde araştırılmaya başlandı. Default Network Mode (DMN) üzerine etkileri ile psikoterapiye sinerjik etkileri, kişinin zihinsel durumu(set) ve terapötik ortamın önemini(setting) vurguladı (Appiani & Caroff, 2024; Sarris vd., 2022).

Psikodeliklerin şimdi ve gelecek perspektifinde depresyon, TSSB, bağımlılık ve anksiyete gibi durumların tedavisinde devrim niteliğinde bir paradigma değişimi yaratabileceği öne sürülmektedir (Sarris vd., 2022). 2017 yılında FDA'nın MDMA'yı TSSB için çığır açıcı bir tedavi olarak sınıflandırması ve psilosibinin de benzer şekilde değerlendirilmesi bu tedaviler için umut verici gelişmeler olarak kayıtlara geçmiştir. (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, 2017).

Son otuz yıl içinde psikodeliklerin yeniden kullanılması hususunda birçok olumlu gelişme yaşanmış olsa da klinik kullanımın önündeki katı regülasyonlar, uzun vadeli etkileri ile ilgili veri yetersizlikleri, etik tartışmalar gibi konular ile karşı karşıyadır. Bilimsel merak, toplumsal direnç ve yeniden keşif psikodeliklerin tarihsel yolculuğunu tarif etmektedir. Geçmişten başlayan metodolojik sınırlamalarda günümüz titiz çalışmalarına uzayan yolculuk psikodeliklerin potansiyelini gözler önüne sermektedir (Appiani & Caroff, 2024). Psikoterapiyle entegrasyonları, özellikle set ve settingin dikkate alındığı kontrollü ortamlarda, psikodeliklerin geleceğini şekillendirecektir (Nutt vd., 2020a).

Bu makalede psikodeliklerin tarih içindeki evrimsel sürecini anlamak için temel çerçeve sunarken, ilerleyen bölümler hem LSD psilosibin gibi klasik psikodeliklerin, hem de MDMA ve ketamin gibi kendilerine özgü farklı mekanizmalara sahip diğer güçlü psikoaktif maddelerin moleküler yapılarını, etki mekanizmalarını, psikodelik destekli psikoterapi seanslarını ve yapısını, klinik uygulamalarını ile bu uygulamaların kısıtlılıklarını ve yan etkilerini detaylıca ele alacaktır.

Psikodelik Destekli Psikoterapinin (PDP) Genel Protokolü

PDP, yapılandırılmış bir protokolle uygulanır ve hazırlık, psikodelik seans ve entegrasyon aşamalarından oluşur. Bu protokoller her molekül için çeşitli merkezlerde standardize edilmiş olsa da moleküle özgü; standardizasyon merkezi ya da merkezleri, dozları ve seans sayıları Tablo-1'de ilgili satır ve sütunda gösterilmiştir (Johnson vd., 2019).

Hazırlık aşamasının amacı hasta-terapist arasındaki güven ilişkisini inşa etmek, beklentileri anlamak ve yönetmek ile olası riskleri değerlendirmektir. Bu seanslar süresince hasta psikodelik deneyimin doğası, yapısı, olası duygusal ve fizyolojik etkileri hakkında detaylı şekilde bilgilendirilir. Terapist hastanın öyküsünü değerlendirir ve kontrendikasyon varsa seanslar uygulanmaz. Hazırlık aşaması seanslarında molekülün çeşidine ve etkisine göre değişen çeşitli terapi yöntemleri ile hasta duygusal olarak seanslara hazırlanır ve hastaya "bad trip" gibi seans içinde meydana gelebilecek "zorlayıcı deneyimler" ile nasıl başa çıkabileceği konusunda stratejiler öğretilir (Johnson vd., 2019).

Psikodelik seans öncesi kardiyolojik durum ve olası ilaç etkileşimleri kontrol edilir. Seansların amacı etken maddenin farmakolojik etkilerini psikoterapötik çerçeve ile birleştirmektir. Moleküle göre değişmekle birlikte biri lider, biri yardımcı olmak üzere eğitilmiş iki terapist seansa bulunur ve molekülün gereksinimine uygun şekilde genel tıbbi durumu yönetebilecek bir sağlık görevlisi de ayrıca bulunabilir. Terapistler seansa minimal müdahalede bulunurlar, anksiyete ve korku durumlarında hastaya destek sağlarlar. Seans sessiz, loş bir odada, rahat bir yatakta, kontrollü psikodelik dozları uygulanır. Hasta bu sırada göz maskesi takar, klasik, enstrümantal veya kültürel olarak nötr olan rehber bir müzik dinler. Psikodelik molekülün etkileri ve etki süreleri molekülün türüne, uygulama yöntemine, doza ve kişisel hassasiyete bağlı olarak farklılık gösterebilir. Mistik deneyim birincil terapötik sonuç olarak kabul edilir ve deneyimin içeriği molekülden moleküle değişiklik gösterir (Griffiths vd., 2016). Seans sırasında uygulanan psikodelik molekülün türüne göre yan tesir takibi yapılır ve gerekli tıbbi müdahale araçları uygulama odasında hazır bulundurulur.

Entegrasyon aşamasında seansların amacı psikodelik deneyimin duygusal, bilişsel ve davranışsal etkilerini anlamlandırmak ve uzun vadeli iyilik haline katkıda bulunmaktır. Seansların süreci içinde hasta terapistle deneyiminin içeriğini tartışır. Bilişsel davranışçı terapi (BDT), Kabul ve Kararlılık Terapisi (ACT), psikoanalitik terapiler ve mindfulness temelli psikoterapi teknikleriyle deneyimin anlamı entegre edilir. Entegrasyon süreci haftalar veya aylarca devam edebilir, bazı protokoller 6-12 ay takip içerir (Carhart-Harris vd., 2018).

Tablo 1. PDP modelleri: Farklı moleküller için hazırlık, seans ve entegrasyon süreçlerinin karşılaştırılması

	Kriter Molekül	Psilosibin	LSD	MDMA	Ketamin	DMT (Ayahuasca)	Ibogain
	Standardizasyon / Öncü Merkezler	Johns Hopkins, Imperial College London, COMPASS Pathways	Imperial College London, MAPS; İsviçre (Basel Üniversitesi)	MAPS (Multidisiplinary Association for Psychedelic Studies) tarafından standardize edilmiştir.	Yale Üni., Johns Hopkins. FDA onayı (esketamin) Janssen'e aittir. KDP modelleri çeşitlidir.	Daha az standardize; Brezilya ve İspanya'daki araştırma grupları. IV DMT için Strassman'ın çalışmaları.	Resmi standardizasyon zayıf. GITA (Global Ibogaine Therapy Alliance) güvenlik kılavuzları. Meksika, Brezilya'daki özel klinikler.
HAZIRLIK SEANSI	Protokol Odak	Mistik deneyime ve varoluşsal içgörüyeye hazırlık.	Analitik içgörü ve bilişsel esnekliğe hazırlık.	Travmatik anıların güvenli işlenmesine ve duygusal açıklığa hazırlık.	Dissosiyatif (ayırışma) deneyimine hazırlık.	Yoğun vizyoner deneyime ve diyet kısıtlamalarına hazırlık.	Bağımlılık döngüsünü kırmaya ve yoğun tıbbi gözetime hazırlık.
	Seans Sayısı/Süre	1-3 seans (2-6 saat)	1-3 seans (2-6 saat)	1-3 seans (2-6 saat)	1-4 seans (2-8 saat)	1-3 seans (2-6 saat)	2-4 seans (4-8 saat)
	Önemli Kontrendikasyon	Standart (Psikoz, Bipolar, Ciddi Kardiyovasküler hastalıklar)	Standart	Standart+ Kontrolsüz hipertansiyon	Standart + Aktif madde kötüye kullanımı, Karaciğer yetmezliği	Standart + MAOI etkileşimleri	Standart + QT uzaması, Karaciğer yetmezliği
	Zorunlu Tıbbi Tarama	Standart	Standart	Standart	Standart	Tiramin diyeti zorunluluğu	Zorunlu EKG (QT aralığı) ve karaciğer testleri
PSIKEDELİK SEANS AŞAMASI	Tipik Doz	10-30 mg (oral)	50-200 µg (oral)	75-125 mg + ek doz	0.5-1 mg/kg (IV) veya eşdeğeri	0.5-1 mg/kg DMT eşdeğeri	10-20 mg/kg (oral)
	Seans Sayısı	1 ya da 2	1 ya da 2	2 ya da 3	6-12 (Kür halinde)	1 ya da 2	Genellikle 1
	Seans Süresi	4-8 saat	8-12 saat	6-8 saat	1-2 saat	4-6 saat	24-48 saat
	Ortam (Setting)	Sessiz, loş oda, yatak, göz maskesi	Sessiz, loş oda, yatak, göz maskesi	Sessiz, loş oda, yatak/koltuk, göz maskesi	Tıbbi klinik ortamı, loş oda, yatak/koltuk	Genellikle ritüelistik ortam, yatak/minder	Tıbbi gözetim odası, yatak

	Rehber Müzik	Klasik, enstrümantal, nötr	Klasik, enstrümantal, nötr	Klasik, enstrümantal, nötr	Klasik, enstrümantal veya hastanın seçimi	Genellikle geleneksel şarkılar (icaros)	Genellikle sessizlik veya minimal müzik
PSİKEDELİK SEANS AŞAMASI	Tipik Doz	2 terapist (lider/yardımcı), minimal müdahale	2 terapist, minimal müdahale	2 terapist, daha aktif ve destekleyici	1-2 klinisyen/terapist, destekleyici	1-2 terapist/rehber, destekleyici	2+ (sağlık uzmanı dahil), yoğun tıbbi gözetim
	Seans Sayısı	Kan basıncı, nabız takibi	Kan basıncı, nabız takibi	Kan basıncı, nabız, vücut sıcaklığı takibi	Kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu takibi	Kan basıncı, nabız takibi	Zorunlu ve sürekli EKG monitörizasyonu
	Seans Süresi	Benzodiazepinler	Benzodiazepinler	Benzodiazepinler, Beta-blokerler	Anti-hipertansifler, Benzodiazepinler	Benzodiazepinler	Defibrilatör, Anti-aritmik ilaçlar
ENTEGRASYON AŞAMASI	Ortam (Setting)	2-5 seans (4-10 saat)	2-5 seans (4-10 saat)	3-8 seans (6-16 saat)	Her seans sonrası (genellikle 3-8 seans)	2-5 seans (4-10 saat)	3-8 seans (6-16 saat)
	Odak ve Hedefler	Mistik deneyimin anlamlandırılması, varoluşsal kabul.	Bilişsel içgörülerin davranışa dökülmesi.	Travmatik anıların yeniden yapılandırılması, öz-şefkat.	Nöroplastik pencereden faydalanarak yeni alışkanlıklar.	Vizyoner deneyimlerin sembolik anlamlarının çözümlenmesi.	Nüksün önlenmesi, motivasyonun sürdürülmesi.
	Kullanılan Teknikler	BDT, ACT, Psikanalitik	BDT, ACT, Psikanalitik	BDT, İçsel Aile Sistemleri (IFS), Somatik Deneyimleme	BDT, ACT, IFS	BDT, ACT, Mindfulness	BDT, ACT, Motivasyonel Görüşme

Psilosibin

Psilosibin (C₁₂H₁₇N₂O₄P), Psilocybe mantarlarından elde edilen bir triptamin alkaloididir. Vücutta metabolizması de-fosforilasyon yoluyla gerçekleşir ve aktif metaboliti psilosine (C₁₂H₁₆N₂O) dönüşür. Psilosin, 5-HT_{2A} reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanır (K_i: ~25 nM), kortikal piramidal nöronlarda glutamat salınımını tetikler ve varsayılan mod ağını (DMN) inhibe eder. BDNF artışı yoluyla sinaptik yeniden yapılanmayı teşvik ederek nöroplastisiteyi destekler. Oral alındığında yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir; etkileri 4-6 saat sürer (Dinis-Oliveira, 2017). Psilosibin, rehberli seanslarında 10-30mg (0,2-0,4mg/kg) gibi belirlenmiş kontrollü dozlarda uygulanır. Birlik hissi, zaman-mekân algısında değişiklik gibi mistik deneyimler ile duygusal, bilişsel farkındalık artışı ile de içgörü artışı gibi kazanımları hedefler. Bu deneyimler 5-HT_{2A} reseptör aktivasyonu ile DMN inhibisyonuna ve nöroplastisiteyi destekleyen BDNF artışıyla ilişkilidir (Inserra vd., 2021). DMN inhibisyonu sayesinde depresyon ve anksiyete belirtilerinde azalma sağlanır; BDNF artışı ise sinaptik yeniden yapılanmayı uyarır (Ly vd., 2018).

Psilosibinin Çeşitli Psikiyatrik Bozukluklardaki Klinik Etkileri

Psilosibin, başlıca tedaviye dirençli depresyon (TDD), terminal hastalıkla ilişkili anksiyete, alkol ve tütün bağımlılığının tedavisi başlıca endikasyonları olup; bunun yanında obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve kümelenme tipi baş ağrıları gibi hastalıklarda yeni tedavi arayışları için ön çalışmaları umut vadetmektedir. (Griffiths vd., 2016; Olivier & Olivier, 2024).

Depresyon tedavisinde psilosibin kullanımı çığır açıcı bir potansiyeli barındırdığı düşünülen önemli bir müdahale olarak görülmektedir. Bugüne kadar bunu göstermek için yapılmış 9 randomize kontrollü çalışmayı (RCT) bir araya getiren ve toplam 602 katılımcıyla yapılan bir meta analiz çalışmasında temel bulgu olarak psilosibinin majör depresif bozukluk (MDB) belirtilerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde üstünlük göstermesidir. (Genel etki büyüklüğü, Hedges' $g = 0.69$) (Borgogna vd., 2025). Bu meta-analiz çalışmasının etkinliği karşılaştırıldığı kontrol grubuna göre değişkenlik göstermektedir. Psilosibin en güçlü terapötik etkileri, bekleme listesi gibi hastalığı olup tedavi almayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında en güçlü bir etkiyi ($g=3.08$) göstermiştir (Davis vd., 2021) Buna karşılık, standart antidepresan olan essitalopram ile karşılaştırıldığı bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. (Carhart-Harris vd., 2021) Dozaj ile etkinliği karşılaştıran bir çalışmada psilosibinin 25mg'lık ($g=0.40$) dozunun, 10mg'lık doza ($g=0.12$) göre daha yüksek tedavi yanıtı gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında psilosibin etkinliğini etkileyen faktörleri de bildirmiştir. Başka bir hastalığa bağlı gelişen depresif belirtilerde, daha önce psikodelik deneyimi olan ve daha yaşlı kişilerde öz bildirim formlarına göre etkinliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Metaxa & Clarke, 2024). Bunun yanında meta analiz çalışmaları küçük örneklem sayısına sahip çalışmaların çok daha yüksek pozitif etkiler göstermeye eğilimli olduğunu bildirmektedir ve bu durum yanlılık riskini vurgulamaktadır. (Borgogna vd., 2025).

Psilosibin destekli psikoterapi, alkol ve sigara bağımlılığında davranış değişikliğini teşvik etmede güçlü bir potansiyel göstermektedir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ($n=95$) psilosibin destekli psikoterapi seansları sonrasında, plaseboya göre ağır içme günlerini anlamlı biçimde %43 oranında azalttığını ve bu etkisinin 8 ay boyunca korunduğunu bildirmiştir. Bu çalışma daha önce yapılmış olan psilosibinin alkol tüketimini %50 oranında azalttığını bildiren pilot çalışmanın ($n=10$) verilerini doğrulamıştır (Bogenschutz vd., 2015, 2022).

Sigara bırakma tedavisinde psilosibin destekli psikoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ($n=15$), psilosibin destekli psikoterapinin %80 gibi yüksek bir oranda sigarayı bıraktırma başarısını gösterdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada 12 aylık takip sonrasında sigara bırakma oranı %67 (15 katılımcının 10'u), 30 aylık takip sonucunda da bırakma oranının hala %60 (15 katılımcının 9'u) olması psilosibinin etkilerinin kalıcılığı hakkında önemli işaretler vermektedir. Bunun yanında çalışmaya katılan katılımcıların tedavi başarısını mistik deneyimin yoğunluğu ile ilişkilendirmesi, psilosibinin farmakolojik etkilerinin yanında oluşturduğu psikolojik ve varoluşsal deneyimin de tedavideki önemini vurgulaması açısından önemlidir (Garcia-Romeu vd., 2014; Johnson vd., 2017).

Kanser gibi yaşamı tehdit eden hastalıklarla mücadele eden bireylerde psilosibin, anksiyete ve depresyon semptomlarını hafifletmede etkili bulunmuştur, bu alandaki RCT bir araya getiren sistematik derleme ve meta-analiz ile de bu veri doğrulanmıştır. Düşük yanlılık riskine sahip toplam 156 vakanın dahil edildiği dört RCT'nin analiz edildiği bu çalışmada, psilosibinin depresyon ve anksiyete belirtilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmeyi sağladığı ve uzun süreli takiplerinde de bu etkinin sürdüğü tespit edilmiştir (Schipper vd., 2024). Bireysel bir çalışmada kanser hastalarıyla yapılan bir çalışmada ($n=51$), tek doz psilosibin destekli psikoterapinin anksiyete ve depresyon semptomlarında % 60-80 oranında azalma sağladığını göstermiştir. Çalışma MDB ya da TDD çalışmalarından farklı olarak, psilosibinin yalnızca semptom azalmasını sağlamadığı, katılımcıların varoluşsal sıkıntılarını da hafiflettiği ve yaşam kalitelerini arttığını bildirmesidir (Agin-Liebes vd., 2020).

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) hastalarının dahil edildiği 10 vakayı barındıran bir çalışmada AIDS hastalarında Psilosibin destekli psikoterapi seanslarının ardından TSSB semptomlarında yaklaşık %50 oranında azalma olduğu, duygusal kaçınma, depresyon ve anksiyete ilişkili belirtilerde iyileşme sağladığını göstermiştir. Yapılan takiplerde etkilerin 3 ay sonra da devam ettiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada örneklemin küçük olması, plasebo kontrolü olmaması gibi eksiklikler bulursa da psilosibinin travma odaklı tedavilerdeki vadettiği potansiyeli ortaya koyması açısından önemlidir (Anderson vd., 2020).

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) üzerine yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcut olup; yapılan bir çalışma psilosibinin OKB semptomlarına 4-24 saat geçici süre azalttığını bildirmiştir. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu ise psilosibinin neden olduğu halusinojenik etkilerin pratikte kullanımı sınırlandırabileceğine dair yorumudur. Bu durum terapötik doz ile yan etkiler arasında dengeyi yakalamanın güçlüklerini vurgulamaktadır (Moreno vd., 2006).

Küme tipi baş ağrılarında tedaviye yanıtız olgularda son seçenek olarak denenmiştir. Yapılan çalışmalarda psilosibinin atak sıklığını azalttığını, bazı vakalarda ilk seansta olmasa da ilerleyen uygulamalarda atakları azalttığını, ayrıca farklı bir çalışmada süresini ve sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Andersson vd., 2017; Henderson vd., 2025; Rucker vd., 2024; Sewell vd., 2006).

Psilosibin üzerine yapılan klinik çalışmalar umut verici sonuçlar sunsa da bu bulguların mevcut araştırma alanının önemli kısıtlılıkları çerçevesinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Hem depresyon üzerine yapılan kapsamlı meta-

analizler hem de diğer endikasyonlar için yürütülen birincil çalışmalar, bu kısıtlılıkları tutarlı bir şekilde vurgulamaktadır. Psilosibin literatürü kanıt düzeyleri homojen olmayan çalışmaları barındırmaktadır. Depresyon üzerine yapılan meta-analiz çalışmalarında ortak vurgular “yüksek yanlılık riski” ve psikodeliklerin etkilerinden dolayı “körleme”nin yapılamaması üzerinde yoğunlaşmaktadır. Çalışmalara katılan hastaların %70-85’inin hangi grupta olduklarını tahmin edebilmeleri sonuçların etkilenmesine neden olabilecek “beklenti etkisi” oluşturmaktadır. Çalışmalara katılan kişi çeşitliliğinin sınırlı olması da bir diğer kısıtlılık içinde gösterilebilir ve bu durum sonuçların genellenmesini güçleştirir. Metodolojik olarak farklılıklar ve zorluklar da bir diğer kısıtlılıktır. Çalışmalarda ilaç tedavisi sonrası uygulanan psikolojik desteğin türü ile ilgili bir mutabakat yoktur. Ayrıca psilosibin uygulanmasının ardından gelişen yan tesir raporlama kalitesinin düşük veya çok düşük olması da ayrı bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Son olarak etki büyüklüğü ile finansal çıkar çatışmaları da meta-analiz çalışmalarının işaret ettiği önemli bir kısıtlılık olmuştur. Bu noktada küçük örneklem gruplarında etkilerin daha büyük olmaya meyilli olması psilosibinin etkinliği konusunda soru işaretlerini de beraberinde getirmiştir. İncelenen çalışmaların neredeyse hepsinde çalışmaların sonucunu etkileyebilecek finansal çatışmalar belgelenmiştir (Borgogna vd., 2025).

Psilosibinin umut vadeden etkilerinin yanında var olan kısıtlılıkları psilosibinin etkinliğine dair soru işaretleri oluştursa da çalışmaları geçersiz olduğunu göstermez. Bu veriler çalışmalara ihtiyatlı yaklaşılması gerektiğini, psilosibin alanında ilerleme sağlanması için metodolojik olarak temelleri daha güçlü, finansal olarak bağımsız çalışmalar yapılması gerektiğini vurgular.

Lizergik asit dietilamid (LSD)

LSD (C₂₀H₂₅N₃O-Lizergik asit dietilamid): Yarı sentetik bir triptamin olup tetrasiklik ergolin yapısı içeren ergot alkaloidi türevidir. Tetrasiklik ergolin yapısı yüksek lipofilitesini kazandırır. 5-HT_{2A} reseptörlerine yüksek affinite gösterir. (K_i: ~0.004 µM), Gq/11yolağını uyararak glutamat salınımını uyarır, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2c} dopamin D₂ ve adrenerjik reseptörlerle ilişkisi analitik etkilerini güçlendirir ve kortikal piramidal nöronlarda glutamat salınımını artırır, DMN inhibisyonunu sağlar ve BDNF salınımını artırarak nöroplastisiteyi destekler. Oral biyoyararlanımı %80’dir. Yarı ömrü 5-7 saattir; etkiler 8-12 saat sürer (Holze vd., 2020; Inserra vd., 2021; Passie vd., 2008). LSD, rehberli seanslarında kontrollü dozlarda (50-200 µg) uygulanır. Uygulama mistik deneyimler, zaman-mekân algısında değişiklikler, derin içgörü ve duygusal farkındalık artışı kazanımlarını hedefler. Bu deneyimler 5-HT_{2A} reseptör aktivasyonu ile DMN inhibisyonuna ve nöroplastisiteyi destekleyen BDNF artışıyla ilişkilidir.

LSD’nin Çeşitli Psikiyatrik Bozukluklardaki Klinik Etkileri

LSD, tedaviye dirençli depresyon (TDD), anksiyete bozuklukları, bağımlılık, kümelenme tipi baş ağrıları, Alzheimer hastalığı, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi geniş bir endikasyon yelpazesinde umut vadeden sonuçlar sunmaktadır. LSD’nin TDD üzerindeki etkilerini inceleyen modern bir pilot randomize kontrollü çalışmada (n=61), 100 µg LSD uygulamasının plaseboya kıyasla anlamlı ve hızlı antidepresan etkiler sağladığı bildirilmiştir (Ley vd., 2023). Plasebo kontrollü 16 deneğin katıldığı sağlıklı grup üzerinde yapılan bir çalışmada, LSD’nin sağlıklı bireylerde de ruhsal durumu pozitif yönde etkilediği, depresif semptomları azalttığı bildirilmiştir (Holze vd., 2020). Başka bir çalışmada LSD’nin DMN inhibisyonu aracılığıyla ruminatif düşünceleri azalttığı nöroplastisiteyi artırdığını vurgulamıştır. Bu bireysel çalışmaların yanında yapılan meta-analiz çalışmaları da LSD’nin TDD hastalarındaki depresif semptomlarda ılımlı bir azalma sağladığını ve sağlıklı gönüllülerin dahil edildiği meta analiz çalışmasında depresif belirtileri azalttığını bildirmiştir (Li vd., 2022; Rucker vd., 2022). Meta-analizler LSD’nin etkinliğini destekleyen veriler sunsa da uzun vadeli etkilerin araştırılması için kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anksiyete bozukluğu ve terminal hastalıkları olan kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda anksiyete ve varoluşsal anksiyeteyi azaltmakta etkin olduğu bildirilmiştir. Schmid ve arkadaşları (2021) kanser hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada (n=12) 200 µg LSD destekli psikoterapinin anksiyete ve depresif belirtileri %60-80 oranında azalma sağladığını ve yaşam kalitelerini yükselttiğini bildirmiştir. Omidian ve arkadaşları (2025) LSD’nin (100-150 µg) terminal hastalarda hayata dair anlamı güçlendirdiğini ve anksiyete semptomlarında %50’ye varan oranda azalma sağladığını bildirmiştir. (n=18) Ko ve diğerleri (2023) yaptıkları meta-analiz çalışmasında LSD ve diğer psikodeliklerin terminal hastalarda anksiyete semptomlarını azalttığını ve yaşam kalitesini artırdığını vurgulamıştır.

Fuentes ve diğerleri (2020) LSD’nin alkol bağımlılığındaki abstinans oranlarını artırdığını, Oram ve arkadaşları (2022) ise küme tipi baş ağrılarında atak sıklığını azalttığını bildirmiştir. Klinik gruplarda LSD’ye özgü çalışmaların az olması, diğer klasik psikodeliklerin etkilerinin LSD lehine de yorumlanabileceği düşünülse de LSD’ye özgü veri, daha fazla RCT

ya ihtiyaç duyulmaktadır. Depresyon, terminal hastalıkla ilişkili anksiyete ve alkol bağımlılığında LSD destekli terapi lehine bulgular olmasına karşın; TSSB ve OKB gibi psikiyatrik hastalıklarda tarihsel anekdotlarla ilişkilendirilmiş güncel klinik çalışmalara dayanan veriler yeterince elde edilememiştir.

LSD üzerine yapılan klinik çalışmalar, umut verici sonuçlar sunmasına rağmen önemli kısıtlamalara sahiptir. Körleme zorlukları, katılımcıların %80-90'ınınin tedavi grubunu tahmin edebilmesi nedeniyle beklenti etkisi yaratmaktadır (Holze vd., 2022). Küçük örneklem büyüklükleri (genellikle $n < 50$), metodolojik heterojenlik ve finansal çıkar çatışmaları, sonuçların genellenmesini zorlaştırmaktadır. Meta-analizler, protokol standardizasyonu ve yan etki raporlamasında tutarlılık eksikliklerini vurgulamaktadır (Butler vd., 2022; Ko vd., 2023). LSD'ye özgü çalışmaların sınırlı olması ve heterojen protokoller, sonuçların kesinliğini kısıtlamaktadır. LSD'nin mistik deneyimler yoluyla varoluşsal kabulü artırdığına dair kanıtlar güçlü olsa da; daha fazla RCT gereklidir.

N,N-Dimetiltriptamin (DMT)

DMT (C12H16N2- Dimetiltriptamin), doğal olarak bazı bitkilerde (ör. Psychotria viridis) ve hayvanlarda bulunan indol çekirdeği içeren, bu sayede serotonin benzeri bir yapısı olan basit bir triptamin alkaloididir ve güçlü psikodelik etkileriyle bilinir (Strassman, 1996). 5-HT_{2A} reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır (K_i: ~0.2 µM), glutamat salınımını sağlar ve DNM'yi modüle eder, ego çözülmesi, mistik deneyimler, görsel halüsinasyonlar gibi psikodelik deneyimlerin oluşmasını sağlar. Ayrıca 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} ve sigma-1 reseptörleriyle etkileşime girer. DMT ilişkili vizyoner deneyimleri sigma-1 reseptörleriyle etkileşiminin sağladığı düşünülmektedir. BDNF salınımı ile nöroplastisiteyi destekler (Timmermann vd., 2019) Karaciğerde monoamin oksidaz (MAO) enzimleri tarafından hızla metabolize edilir, Ayahuasca gibi geleneksel bitkisel karışımların aktif bileşenidir ve (Ayahuasca formunda harmalin gibi MAO inhibitörleriyle birlikte) oral yolla alınır, intravenöz (IV) veya inhale (buhar) yollarla da uygulanabilir. Yarı ömrü intravenöz yolla alındığında 10-15 dakikadır; Ayahuasca ile oral alındığında etkiler 4-6 saat sürer (Strassman, 1996). DMT destekli psikoterapi, özellikle Ayahuasca formunda yapılır. Terapötik dozlarda (Ayahuasca için 0.5-1 mg/kg DMT eşdeğeri; inhale/IV için 20-60 mg), derin içgörü, duygusal işleme ve varoluşsal anlam hedeflenir. Ancak, DMT üzerine modern klinik çalışmalar sınırlıdır ve genellikle psilosibin veya LSD'ye kıyasla daha az standardize edilmiştir (Palhano-Fontes vd., 2019).

DMT'nin Çeşitli Psikiyatrik Bozukluklardaki Klinik Etkileri

DMT, özellikle en yaygın kullanım formu olan ayahuasca içerisinde, geleneksel ve modern bağlamlarda psikiyatrik bozuklukların tedavisinde araştırılmıştır. Ancak, modern klinik çalışmalar psilosibin ve MDMA'ya kıyasla daha az kapsamlıdır ve önemli metodolojik kısıtlamalar içerir. DMT'nin (ayahuasca formunda) depresyon tedavisindeki etkileri, küçük ölçekli çalışmalarda umut verici bulunmuştur. Bir RCT'de (n=29), tek doz ayahuasca (1 mg/kg DMT eşdeğeri) uygulaması sonrası MADRS skoru ile ölçülen depresyon semptomlarında plaseboya kıyasla %64 azalma sağlamış ve bu etki 7 gün sürmüştür (Palhano-Fontes vd., 2019). Depresyon üzerindeki olumlu etkileri umut verici olsa da büyük ölçekli RCT'ler eksik olup, mevcut veriler küçük örneklemle sınırlıdır.

Ayahuasca, alkol ve madde bağımlılığı tedavisinde geleneksel ve modern bağlamlarda kullanılmıştır. Kanada'da yapılan bir gözlemsel çalışmada (n=12), ayahuasca destekli terapinin, alkol ve kokain bağımlılığı olan kişilerde abstinans oranlarını artırdığı bildirilmiştir. (Thomas vd., 2013) DMT'nin DMN inhibisyonu ve mistik deneyimlerle ilişkili etkileri, bağımlılık tedavisinde potansiyel taşısa da daha fazla RCT'ye ihtiyaç vardır (Johnson vd., 2019).

DMT, terminal hastalıkla ilişkili anksiyete, OKB ve TSSB gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda olumlu sonuçlar alınabileceğine dair yorumlar yapılmış olsa da RCT yoktur. Bugüne dek bu konularda elde edilen olumlu veriler, çoğunlukla anekdotal raporlar, tarihsel kullanım örnekleriyle sınırlıdır ve modern klinik araştırmalarla doğrulanmayı beklemektedir.

DMT destekli psikoterapi, özellikle ayahuasca formunda, depresyon ve bağımlılık tedavisinde umut verici sonuçlar sunmaktadır, ancak modern klinik çalışmalar sınırlıdır ve metodolojik kısıtlamalar içerir. DMT'nin yoğun ve kısa süreli etkileri, terapötik uygulamalarda hem avantaj hem de zorluk yaratır. Güvenlik profili, kontrollü ortamlarda yönetilebilir, ancak ayahuasca'nın değişken bileşimi ve diyet kısıtlamaları klinik uygulamayı karmaşıktırır. Daha büyük ölçekli, metodolojik olarak sağlam ve bağımsız finansmanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Meskalin

Meskalin (C11H17NO3-3,4,5-trimetoksifeniletamin), Bir feniletamin türevi olan meskalin, peyote (Lophophora williamsii), San Pedro (Echinopsis pachanoi) ve Peruvian Torch kaktüsü (Echinopsis peruviana) kaktüslerinden elde

edilir. Kimyasal yapısı diğer psikodeliklere nazaran daha basittir (Vamvakopoulou vd., 2023). 5-HT_{2A} reseptörlerine (K_i: ~6-10 nM) yüksek seçicilikle bağlanır, ayrıca diğer klasik psikodeliklerden farklı olarak 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2C} reseptörleriyle anlamlı bir etkileşimi yoktur. Meskalin, 5-HT_{2A} reseptörlerini bir agonist olarak doğrudan uyararak, Gq/11 sinyal yollarını aktive eder, kortikal piramidal nöronlarda glutamat salınımını artırır, varsayılan mod ağı (DMN) inhibisyonunu sağlar, ayrıca BDNF gibi faktörlerin salınımı yoluyla nöroplastisiteyi destekler (Holze vd., 2024). DMN inhibisyonu ego çözülmesi, birlik hissi, zaman-mekân algısında değişiklik gibi etkiler oluşturur ve psikodelik deneyimi temelini oluşturur, kişinin referanslı düşünce kalıplarından uzaklaşmasını sağlar (Gattuso vd., 2023). Oral biyoyararlanımı yaklaşık %50-60'tır, plazma yarı ömrü yaklaşık 6-8 saattir; oral yolla alındığında etkiler 8-12 saat sürer (Halberstadt & Geyer, 2018; Holze vd., 2024). Meskalin, rehberli seanslarında kontrollü dozlarda (200-400 mg, ~2.8-5.7 mg/kg) uygulanır. Derin içgörü, duygusal işleme ve mistik deneyimler elde etmek için kullanılır. Bu deneyimler 5-HT_{2A} reseptör aktivasyonu ile oluşan DMN inhibisyonu ve nöroplastisiteyi destekleyen BDNF artışıyla ilişkilidir. Ancak, meskalin üzerine modern klinik protokoller sınırlıdır ve genellikle psilosibin veya LSD protokollerine benzer şekilde tasarlanır (Johnson vd., 2019).

Meskalinin Çeşitli Psikiyatrik Bozukluklardaki Klinik Etkileri

Meskalin, 20. yüzyılın başlarında psikiyatrik araştırmalarda kullanılmış, ancak 1970'lerdeki yasaklamalar nedeniyle klinik çalışmalar büyük ölçüde durmuştur. (Nichols & Nichols, 2025) Meskalin, tarihsel olarak yerli kültürlerde manevi ve şamanik ritüellerde kullanılmış, ancak modern klinik çalışmalarda diğer psikodeliklere göre daha uzun etki süresi, daha yüksek dozaj gereksinimi ve daha sık görülen yan etkiler gibi pratik ve farmakolojik zorluklarının olması, psikodelik rönesansı sırasında psilosibin ve LSD gibi moleküllerin daha popüler olması gibi nedenlerden dolayı meskalin üzerine yapılan klinik çalışmalar daha azdır ve olan çalışmalarda verilerin çoğu anekdotik ve tarihseldir (Holze vd., 2024; Ley vd., 2023). MAPS ve Imperial College London gibi merkezlerde meskalin üzerine çalışmalar erken aşamadır (Nutt & Carhart-Harris, 2021).

Meskalin'in psikiyatrik hastalıklar üzerine etkilerini araştıran RCT yoktur. Tarihsel bir pilot çalışmada (n=12), peyote kaynaklı meskalin, alkol bağımlılığında remisyon oranlarını artırmış, ancak bu çalışmanın plasebo kontrollü olmaması ve metodolojik olarak sınırlı olması sonuçlarının yeni çalışmalarda teyide muhtaç olduğunu işaret etmektedir (Albaugh & Anderson, 1974) Depresyon, terminal hastalıkla ilişkili anksiyete, TSSB ve OKB gibi psikiyatrik hastalıklarda tarihsel anekdotlarla ilişkilendirilmiş bu hastalıklara olumlu sonuçlar alınabileceğine dair yorumlar yapılabilmektedir (Inserra vd., 2021; Krediet vd., 2020; Yaden vd., 2022).

Meskalin üzerine yapılan klinik çalışmalar, psilosibin ve MDMA'ya kıyasla çok daha sınırlıdır. Çalışmalarda yüksek yanlılık riski, körlemenin zorluğu ve küçük örneklem büyüklükleri, sonuçların genellenmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca, meskalinin doğal kaynaklardan (peyote, San Pedro) elde edilmesi, doz standardizasyonunu zorlaştırır ve klinik uygulamada ek engeller yaratır (Borgogna vd., 2025).

Meskalin destekli psikoterapi, depresyon, terminal hastalıkla ilişkili anksiyete ve bağımlılık gibi alanlarda teorik olarak potansiyel taşıya da modern klinik çalışmalar son derece sınırlıdır. Tarihsel veriler ve yerli kültürlerdeki kullanımı, meskalinin terapötik etkilerine dair ipuçları sunmaktadır, ancak bu veriler metodolojik olarak zayıftır ve güncel standartlara uygun değildir. Meskalinin güvenlik profili, kontrollü ortamlarda yönetilebilir görünse de doz standardizasyonu ve klinik uygulama zorlukları, yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Daha büyük ölçekli, metodolojik olarak sağlam ve bağımsız finansmanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

MDMA

MDMA (C₁₁H₁₅N₂O₂- 3,4-Metilendioksümetamfetamin): Metilendioksi grubu ve amfetamin omurgası içeren feniletamin türevi sentetik bileşiktir. Bu yapısı ile monoamin nörotransmitterlerle benzer ve hem stimülan hem de entaktejenik özellikler göstermesini sağlar. Özellikle Serotonin (SERT) inhibisyonu ile serotonin salınımını artırması klinik etkilerinden sorumlu temel mekanizma olup, dopamin (DAT) ve norepinefrin (NET) transporterlarını inhibe eder ve monoamin salınımını artırır. Düşük afinitede bağlandığı 5-HT_{2A} ve TAAR1 reseptörleri ile oksitosin salınımını, empatogenik etkileri ortaya çıkmasını sağlar. (K_i: ~1-10 µM) MDMA'nın oral biyoyararlanımı yaklaşık %60-80'dir. Karaciğerde CYP2D6 enzimi aracılığıyla metabolize edilir ve başlıca metaboliti 3,4-metilendioksi-amfetamindir. (MDA). MDA'da psikoaktif bir maddedir ve yarı ömrü MDMA'ya nazaran daha uzundur. Oral alındığında yarı ömrü 7-9 saattir; etkiler 4-6 saat sürer (Mohamed vd., 2011; Sessa vd., 2021; Vizeli vd., 2022)

Terapötik dozlarda (50-125 mg, ~0.7-1.8 mg/kg) uygulandığında, duygusal işleme, korku yanıtının sönmesi ve otobiyografik hafızanın yeniden yapılandırılması gibi etkiler hedeflenir. MDMA destekli psikoterapinin TSSB tedavisinde

etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir ve FDA tarafından “çığır açan terapi” (breakthrough therapy) statüsüne alınmıştır. MDMA destekli psikoterapi MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) tarafından standardize edilmiş, hazırlık, psikodelik seans ve entegrasyon aşamalarından oluşan yapılandırılmış protokolle uygulanır (Feduccia vd., 2021; Mithoefer vd., 2018; Sessa vd., 2021)

MDMA'nın Çeşitli Psikiyatrik Bozukluklardaki Klinik Etkileri

MDMA TSSB tedavisinde detaylı araştırılmış ve psikodelikler arasında bu konuda en çok kanıta sahip olan etken maddedir. TSSB'de detaylı araştırılmış ve çalışılmış olan MDMA'nın diğer psikiyatrik bozukluklar için kullanımına dair veriler kısıtlıdır.

TSSB için MDMA destekli psikoterapi, etkinliği en fazla belgelenmiş psikodelik tedavidir. MAPS sponsorluğunda 2 farklı RCT (n=90, n=104) yapılmıştır ve MDMA destekli psikoterapinin TSSB semptomlarında plaseboya göre anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda CAPS-5 değerlendirilmesine göre %67-71 remisyon oranı olduğu bildirilmiştir. (Mitchell vd., 2021) MDMA, amigdala aktivitesini azaltarak korku yanıtını zayıflatır, prefrontal korteks-amigdala bağlantısını güçlendirerek duygusal işleme kapasitesini artırır (Carhart-Harris, 2019) Etkinliğin 6-12 ay sonrasında dahi devam ettiği, relaps oranlarının düşük olduğu (%10-15) ayrıca MDMA'nın özellikle tedaviye dirençli kabul edilen TSSB vakalarında etkili olduğu bildirilmiştir (Mithoefer vd., 2019).

MDMA, terminal hastalıkla ilişkili anksiyete ve depresyon tedavisinde araştırıldığı küçük ölçekli bir çalışmada (n=18) 125mg MDMA kullanılarak yapılan MDMA destekli psikoterapi sonrasında BDI skorlarında %40-50 iyileşmeler olduğu ve bu etkilerin de yaklaşık 12 ay devam ettiği bildirilmiştir (Wolfson vd., 2020). MDMA'nın doğrudan depresyon üzerine etkilerine yönelik çalışmalar yapılmış olmasa da TSSB ile komorbid depresyonu olan hastalarda MDMA destekli psikoterapiye sekonder Beck Depresyon Envanteri ile ölçülen depresyon skorlarında %50-60 oranında iyileşmeler tespit edilmiştir. MDMA'nın depresyon üzerine nasıl bir mekanizma ile etki ettiği bilinmemektedir ve MDMA'nın depresyon üzerindeki etkilerini araştırmak için RCT'lere ihtiyaç vardır (Mithoefer vd., 2018). Bağımlılık üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olsa da küçük örneklem ve plasebo kontrollü olmayan çalışmalarda MDMA'nın tedavi motivasyonunu artırabileceği, relaps oranını düşürebileceği öne sürülmüştür. Çalışmalar MDMA'nın sosyal bağlanma ve öz-şefkat üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurarak bildirseler de daha fazla araştırma gerekmektedir (Sessa vd., 2021). MDMA'nın OKB ve diğer psikiyatrik hastalıklar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar henüz yapılmamıştır.

MDMA üzerine yapılan klinik çalışmalar, özellikle TSSB'de güçlü sonuçlar sunmasına rağmen önemli kısıtlamalara sahiptir. Körleme zorlukları, katılımcıların %85-90'ının tedavi grubunu tahmin edebilmesi nedeniyle beklenti etkisi yaratmaktadır (Mitchell vd., 2021b). Küçük örneklem büyüklükleri (genellikle n<100), metodolojik heterojenlik ve MAPS gibi kuruluşların finansal çıkar çatışmaları, sonuçların genellenmesini zorlaştırmaktadır. Meta-analizler, protokol standardizasyonu ve yan etki raporlamasında tutarlılık eksikliklerini vurgulamaktadır (Ko vd., 2023; Smith vd., 2022).

MDMA destekli psikoterapi, özellikle TSSB tedavisinde güçlü kanıtlarla desteklenen etkili bir yöntem olsa da FDA'ya yapılan ilk başvurusu 2024'te onay alamamıştır ve tedavinin gelecekteki yasal statüsü ek çalışmalara bağlıdır. Depresyon ve terminal hastalıkla ilişkili anksiyete gibi diğer alanlarda umut verici ancak sınırlı veriler mevcuttur. Bağımlılık ve OKB gibi diğer bozukluklar için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. MDMA'nın güvenlik profili, kontrollü ortamlarda uygun hasta seçimi ve deneyimli klinisyen gözetimi ile yönetilebilir. Ancak, metodolojik zorluklar (körleme, plasebo etkisi) ve rekreasyonel kullanım ile ilişkili riskler, klinik uygulamada dikkat gerektirir. Daha büyük ölçekli ve bağımsız finansmanlı çalışmalar, MDMA'nın terapötik potansiyelini daha iyi anlamak için gereklidir.

Ketamin

Ketamin (C13H16CINO): Disosiyatif anestezi olup, arılsikloheksilamin türevi psikodelik ajandır. Fensiklidin türevi olan kimyasal yapısı NMDA reseptörlerine bağlanmayı kolaylaştırır ve non-kompetitif şekilde NMDA reseptörlerini bloke eder (Ki: ~0.5 µM). 5-HT2A serotonin reseptörleri, dopamin D2 reseptörleri, muskarinik asetilkolin reseptörleri ve opioid reseptörleriyle (özellikle µ-opioid) zayıf etkileşim gösterir. Glutamat salınımını artırarak kortikal bağlantıyı düzenler, varsayılan mod ağını (DMN) inhibe eder. AMPA ve mTOR yolunu uyarır, mTOR yolunu aktive ederek BDNF artışı ile nöroplastisiteyi uyarır sinaptogenezi sağlar, hızlı antidepresan etki oluşturur (Krystal vd., 2021). Ketaminin farmakokinetik özellikleri uygulama yoluna göre değişir, intravenöz (IV) biyoyararlanım %100, intranasal (IN) %45-50, intramüsküler (IM) %93, oral %20-25, sublingual %30'dur; yarı ömrü 2-3 saattir ve etkileri IV/IN yolla 30-60 dakika, oral/sublingual yolla 1-2 saat sürer (Mion & Villeveille, 2013; Zanos vd., 2020). Ketamin, R-ketamin ve S-ketamin şeklinde rasemik karışım ya da S-ketamin formunda uygulanabilir. S-Ketamin intranasal form 2019 yılında FDA tarafından TDD için onay almıştır.

Tablo 2. Psikodelik ve disosiyatif maddeler: karşılaştırmalı etki, risk ve güvenlik profilleri

	Psilosibin	LSD	Meskalin	MDMA	Ketamin	DMT (Ayahuasca)	İbogain
Öne Çıkan Akut Psikolojik Deneyim	Mistik, içgörü odaklı, duygusal ve ruhsal deneyimler.	Analitik, bilişsel ve algısal olarak karmaşık deneyimler.	Görsel ağırlıklı, duygusal olarak zengin ve yavaş gelişen deneyim.	Empati, duygusal açıklık, güven ve bağlantı hissi (Entaktojenik).	Dissosiyatif (beden/zihin ayrışması), gerçeklik algısında değişim, öfori.	Yoğun, hızlı (inhale) veya uzun (Ayahuasca), vizyoner ve ruhsal deneyimler.	Oneirojenik (rüya benzeri), uzun süren içgözlem, otobiyografik hafızanın canlanması.
Potansiyel Psikolojik Riskler	Geçici anksiyete, kafa karışıklığı, zorlayıcı deneyim ("bad trip").	Düşünce döngüleri, anksiyete, paranoya, zorlayıcı deneyim.	Geçici anksiyete. (Modern klinik veri sınırlıdır).	Geçici anksiyete, duygusal yoğunluk/taşkınlık.	Kafa karışıklığı, korku, "K-hole" sırasında kontrol kaybı hissi.	Ezici olabilen anksiyete ve korku, "ruhsal kriz" potansiyeli.	Yoğun korku, travmatik anıların yeniden yaşanması, panik ataklar.
Öne Çıkan Akut Fizyolojik Etki	Genellikle iyi tolere edilir; baş ağrısı, mide bulantısı.	Fiziksel uyarılma, vazokonstriksiyon (damar büzülmesi).	Belirgin mide bulantısı ve kusma (diğerlerine göre daha sık).	Çene sıkma (bruksizm), belirgin terleme, hipotermi riski.	Dissosiyasyon ("bedenden kopma"), bulantı, baş dönmesi.	Ayahuasca ile belirgin kusma ("la purga"), kan basıncında hızlı artış.	Ciddi kardiyotoksitesi riski (QT uzaması, aritmi). Ataksi (koordinasyon bozukluğu), bulantı, kusma.
Karakteristik Subakut Etki (1-7 gün sonra)	Sıklıkla "afterglow" (seans sonrası olumlu ruh hali, parlama) etkisi.	Belirgin bir subakut sendromu tanımlanmamıştır.	Belirgin bir subakut sendromu tanımlanmamıştır.	"Come-down" / "Ertesi gün sendromu" (yorgunluk, düşük mod, duygusal hassasiyet).	Genellikle hızlı toparlanma, belirgin subakut etki yok.	Genellikle hızlı toparlanma, ayahuasca sonrası ruhsal denge.	Uzun süren yorgunluk ve iče dönüklük. Opioid yoksunluk ve arzu (craving) belirtilerinde azalma.
Spesifik Uzun Dönemli Risk/Tartışma	Çok Düşük.	HPPD riski (nadiren de olsa en çok ilişkilendirilen maddedir).	Çok Düşük.	Nörotoksosite tartışması (yüksek doz ve sık rekreasyonel kullanımda).	Mesane toksisitesi (sistit) ve bilişsel sorunlar (kronik, yüksek doz kullanımda).	Çok Düşük.	Kardiyak risklere bağlı ani ölüm vakaları (nadir, genellikle tarama eksikliğinde). Hayvan çalışmalarında nörotoksosite potansiyeli.

Kritik İlaç/Diyet Etkileşimleri	SSRI'lar (etkiyi azaltabilir).	SSRI'lar (etkiyi azaltabilir).	MAO inhibitörleri.	SSRI/MAOI (Ölümcül Serotonin Sendromu Riski!).	Belirgin değil.	MAOI'li Ayahuasca'nın tiraminli yiyeceklerle etkileşimi (Hipertansif Kriz Riski!).	QT aralığını uzatan Tüm ilaçlar (çok tehlikeli!). CYP2D6 enzimini etkileyen ilaçlar.
Spesifik Kontrendikasyonlar ve Dikkat Edilmesi Gerekenler	Evrensel kontrendikasyonlar (psikoz, bipolar) birincildir.	Evrensel kontrendikasyonlar. Belirgin kardiyovasküler rahatsızlıklarda ekstra dikkat.	Evrensel kontrendikasyonlar birincildir.	Kontrolsüz hipertansiyon ve ciddi KKH. Karaciğer yetmezliği. MAOI veya SSRI kullanımı.	Kontrolsüz hipertansiyon, ciddi KKH. Glokom. Madde kullanım bozukluğu öyküsü.	SSRI/SNRI gibi serotonerjik ilaç kullanımı. Tiramin içeren diyet. Ciddi KKH.	Her türlü kardiyovasküler hastalık (özellikle QT uzaması, aritmi öyküsü). Ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği.
Bağımlılık Potansiyeli	Çok Düşük	Çok Düşük	Çok Düşük	Düşük (Klinik) / Orta (Rekreasyonel)	Orta / Yüksek	Çok Düşük	Çok Düşük

Ketaminin Çeşitli Psikiyatrik Bozukluklardaki Klinik Etkileri

Ketamin, özellikle tedaviye dirençli depresyon (TDD), intihar düşüncesi, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), bağımlılık, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve küme tipi baş ağrıları gibi hastalıklarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Yapılan klinik çalışmalar ve meta-analizler, ketaminin hızlı antidepresan etkilerini, nöroplastisite üzerindeki etkilerini ve geniş terapötik potansiyelini sistematik olarak değerlendirmiştir.

Ketamin TDD tedavisinde çığır açan bir tedavi olarak kabul edilmektedir. 24 RCT'nin dahil edildiği 1477 vakayı kapsayan bir meta analiz çalışmasında, subanestezi IV ketamin (0.5 mg/kg) MADRS skoru ile ölçülen depresyon semptomlarında %50-70 azalma sağlamış bunun yanında etkilerin ilk 24 saat içinde başladığı bildirilmiştir (Kamal vd., 2023) İntranazal esketamin, 704 vakayı kapsayan Faz 3 çalışmalarında antidepresanlarla kombine kullanıldığında %43-54 remisyon oranlarını yakaladığı bildirilmiştir (Popova vd., 2019). Etkilerin 1-2 hafta sürdüğü ve bu etkinin tekrarlayan dozlarla uzatılabildiği bildirirse de uzun süreli etkinlik ve relaps oranları üzerine daha fazla çalışma gereklidir.

Ketaminin hızlı etkinliği akut bir psikiyatrik acil olan intihar düşüncesi üzerine hızlı etkili bir tedavi olarak onaylanmıştır. Grunebaum ve diğerleri (2018) yaptıkları 80 vakayı kapsayan bir RCT'de IV ketamin (0.5 mg/kg) uygulamasının ardından ilk 4 saat içinde intihar düşüncesi skorlarının %50-60 azaldığını gösterilmiştir. İntranazal esketamin'in 226 vaka ile yapılan Faz 3 çalışmalarında esketaminin uygulamasının ardından ilk 24 saat içinde MDB'ye bağlı intihar düşüncesinde anlamlı gerileme sağlamıştır (Canuso vd., 2020). Etkiler, 1-4 hafta sürebilir ve psikoterapiyle desteklenmelidir.

Ketamin, TSSB'de umut verici sonuçlar göstermiştir. Bir RCT'de (n=41), IV ketamin (0.5 mg/kg) CAPS-5 skoru ile değerlendirilen TSSB semptomlarında plaseboya göre %30-40 azalma sağlamış ve etkinin 1-2 hafta sürdüğü bildirilmiştir (Feder vd., 2014). Ketaminin amigdala aktivitesini azaltması ve korku yanıtını sönmülmesi, terapötik etkisinin temelini oluşturur, ancak TSSB için MDMA destekli psikoterapi ketamine oranla daha fazla araştırılmıştır (Krediet vd., 2020). Ketamin, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve sosyal anksiyete bozukluğunda (SAB) etkili bulunmuştur. Glue ve arkadaşlarının (2020) yaptığı 12 vakayı kapsayan bir pilot çalışmada, IV ketamin (0.5 mg/kg) YAB ve SAB semptomlarında %50 azalma sağladığını ve bu etkinin 7 gün sürdüğünü bildirmiştir.

Ketamin, alkol, opioid ve kokain bağımlılığı tedavisinde araştırılmıştır. Alkol bağımlıları üzerinde yapılan 96 vakanın dahil edildiği Bir RCT'de ketamin destekli psikoterapinin (0.5 mg/kg IV) abstinans oranlarını anlamlı düzeyde artırdığı ve relaps riskini azalttığı bildirilmiştir. 6 aylık takipler sonunda ketamin grubunun %86 oranında ayık kaldığı, plasebo

grubundaysa bu oranın %76'da kaldığı bildirilmiştir (Kaar & Morgan, 2022). Başka bir çalışmada (n=96), ketamin opioid bağımlılığında yoksunluk semptomlarını hafiflettiği bildirilse de uzun vadeli etkiler sınırlı olduğu bildirilmiştir (Krupitsky vd., 2007). Ketaminin motivasyonu artırma ve ödül sistemini modüle etme etkileri, bağımlılık tedavisinde potansiyel sunar.

Ketamin, OKB'de hızlı etkili bir tedavi olarak araştırılmıştır. OKB hastaları üzerinde yapılan 15 vakayı kapsayan Bir RCT'de, IV ketaminin (0.5 mg/kg) Y-BOCS skoru ile ölçülen OKB semptomlarında %35-50 azalma sağladığı bildirilmiştir ancak etki süresinin 1-3 günle sınırlı kaldığı tekrarlayan dozlarla bu etki süresinin uzatılabileceği bildirilmiş olsa da bu etkiyi gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır (Rodriguez vd., 2013). Ketamin çalışmalarında körleme zorluğu (%70-80 katılımcı tedavi grubunu tahmin edebilir), plasebo etkisi ve kısa süreli etkiler (1-2 hafta) önemli sınırlamalardır. Finansal çıkar çatışmaları, özellikle esketamin çalışmalarında, sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir (Kamal vd., 2023). Çeşitli hasta popülasyonlarının eksikliği ve uzun vadeli güvenlik verilerinin sınırlılığı, genellemeyi zorlaştırır.

Ketamin, özellikle TDD ve akut intihar düşüncesi tedavisinde FDA onaylı bir tedavi seçeneğidir ve TSSB, anksiyete bozuklukları, bağımlılık ve OKB'de umut verici sonuçlar sunmaktadır. Hızlı etkisi (saatler içinde) ve geleneksel antidepresanlara yanıt vermeyen hastalarda etkinliği, ketamini psikiyatride benzersiz kılar. Klinik çalışmalar ve meta-analizler, ketaminin NMDA antagonizmi, glutamat salınımı, DMN inhibisyonu ve nöroplastisite üzerindeki etkilerini vurgulayarak antidepresan ve anti-intihar etkilerini desteklemektedir. Ancak, körleme zorlukları, uzun vadeli güvenlik endişeleri (mesane toksisitesi, bağımlılık potansiyeli), manik geçiş riski ve esketaminin yüksek maliyeti, klinik kullanımı sınırlayabilir. Daha büyük ölçekli, plasebo kontrollü, uzun vadeli takip içeren ve bağımsız finanse edilen RCT'lere ihtiyaç vardır. Güvenlik profili, kontrollü ortamlarda yönetilebilir görünse de deneyimli klinisyen gözetimi, doğru hasta seçimi ve standart protokoller şarttır.

Ibogain

Ibogain (C₂₀H₂₆N₂O), Tabernanthe iboga bitkisinden elde edilen, trisiklik yapıya indol alkaloididir ve güçlü psikodelik özelliklere sahip bir moleküldür. Çoklu reseptör etkileşimi kurabilmesini trisiklik yapısı sağlar. Başlıca etki mekanizması NMDA reseptörlerine bağlanması (K_i: ~1-2 µM), sigma-2 reseptörlerini aktive etmesi ve serotonin (5-HT_{2A}) ile dopamin sistemleri üzerinde dolaylı etkiler göstermesidir. Karaciğerde CYP2D6 enzimi aracılığıyla metabolize edilir ve başlıca metaboliti noribogaindir, bu da uzun süreli etkilere katkıda bulunur. Noribogain aktif metabolit olup NMDA, κ/µ(mü) -opioid, 5-HT_{2A} ve sigma reseptörleriyle etkileşir, serotonin taşıyıcılarını inhibe eder ve BDNF, GDNF salınımını artırarak dopaminerjik nöronlarda nöroplastisiteyi destekler. DMN inhibisyonu sağlar, ego çözülmesi, derin içgörü, otobiyografik hafıza yeniden işlenmesi gibi psikodelik deneyimleri üretir. Oral alındığında yarı ömrü 7-10 saat olsa da başta noribogain olmak üzere aktif metabolitleri sayesinde, psikoaktif etkileri 24-48 saat sürebilir (Brown & Alper, 2018; Mash, 2018). 24 ila 48 saat gibi çok uzun bir süre devam edebilir.

Ibogain destekli tedavi, yapılandırılmış bir protokolle uygulanır. Oral yolla (3-30 mg/kg) uygulanır ve etkileri 1-3 saat içinde başlar, iki fazlı bir deneyim sunar: vizyoner faz (canlı görüntüler, rüya benzeri halüsinasyonlar, otobiyografik anılar) ve içe dönük faz (negatif düşüncelerin zihinsel "temizliği", derin introspeksiyon). Etkiler 24-48 saat sürebilir ve fiziksel-zihinsel yorgunluk, ataksi, bulantı ve kusma sık görülür. Tedavide "beyni sıfırlama" etkisiyle öne çıkan İbogain, dopamin ödül yollarını kesintiye uğratarak bağımlılık döngüsünü kırarak özellikle opioid bağımlılığı tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu etki kalıcı bir değişiklik sağlamaz, hastaların uzun vadeli takiplerinde %50 relaps oranı yüksekliği dikkat çekmiştir. Ciddi kardiyovasküler riskler nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. İbogain üzerine modern klinik çalışmalar sınırlıdır ve genellikle gözlemsel veya küçük ölçeklidir, çünkü güvenlik endişeleri ve yasal kısıtlamalar araştırmaları engellemektedir (Brown & Alper, 2018).

Ibogainin Çeşitli Psikiyatrik Bozukluklardaki Klinik Etkileri

Ibogain, özellikle opioid bağımlılığı tedavisinde araştırılmıştır, ancak depresyon, TSSB ve diğer bozukluklar için veriler sınırlıdır. Modern klinik çalışmalar, güvenlik endişeleri ve yasal kısıtlamalar nedeniyle azdır.

Ibogain, opioid bağımlılığı (eroin, oksikodon) tedavisinde en çok araştırılan alandır. Gözlemsel çalışmalarda (n=191), ibogain (10-20 mg/kg) opioid yoksunluk semptomlarını %70-90 oranında azalttığı ve abstinans oranlarını 6-12 ay boyunca %50-70 artırdığı bildirilmiştir (Alper vd., 2012; Brown & Alper, 2018). Küçük ölçekli bir çalışmada (n=14), ibogain tedavisi sonrası opioid kullanımında %75 azalma gözlenmiştir (Mash, 2018, 2018). İbogainin NMDA antagonizmi ve GDNF artışı, ödül sistemini sıfırlayarak bağımlılık döngüsünü kırmada etkili olabilir. Ancak, çalışmalar plasebo kontrollü değildir, örneklem büyüklükleri küçüktür ve kardiyovasküler komplikasyonlar (QT uzaması, aritmi) ciddi bir risk oluşturur.

Ibogainin depresyon, TSSB, Anksiyete ve OKB gibi psikiyatrik hastalıkların tedavisindeki etkileri üzerine modern klinik çalışma bulunmamaktadır. Gözlemsel veriler ve anekdot raporlar ibogainin bu hastalıklar üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini bildirmiş olsa da bu olumlu etkileri gösterebilmek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ibogain çalışmalarında plasebo kontrolü eksikliği, küçük örneklem büyüklükleri, gözlemsel tasarım ve kardiyovasküler riskler nedeniyle yüksek yanlılık riski bulunmaktadır. Güvenlik profili, EKG takibi gibi sıkı monitörizasyon protokolleriyle yönetilebilse de ve 18-MC gibi sentetik analoglar daha güvenli alternatifler sunsa da, ibogainin terapötik potansiyelini güvenli bir şekilde anlamak için daha büyük ölçekli, metodolojik olarak sağlam ve bağımsız finanse edilen çalışmalara acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında körleme neredeyse imkansızdır (%80-90 katılımcı tedavi grubunu tahmin edebilir). Yasal kısıtlamalar ve finansman eksikliği, büyük ölçekli RCT'lerin yapılmasını engeller (Borgogna vd., 2025).

Tablo 3. Psikodelik ve disosiyatif maddelerin karşılaştırmalı terapötik profilleri

	Kriter	Psilosibin	LSD	MDMA	Ketamin	DMT (Ayahuasca)	Ibogain	Meskalin
KLİNİK ETKİNLİK	En Güçlü Kanıt Düzeyi	Tedaviye Dirençli Depresyon (TDD), Terminal Hastalık Anksiyetesi	Anksiyete Bozuklukları, TDD (araştırmalar psilosibinden daha az)	Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)	Tedaviye Dirençli Depresyon (TDD), Akut İntihar Düşüncesi	Depresyon (küçük ölçekli çalışmalar)	Opioid Bağımlılığı (gözlemsel çalışmalar)	Veri çok sınırlı (tarihsel olarak alkol bağımlılığı)
	Diğer Potansiyel Endikasyonlar	Bağımlılık (Alkol, Tütün), OKB, Küme Tipi Baş Ağrısı	Bağımlılık, Küme Tipi Baş Ağrısı	Sosyal Anksiyete, Terminal Hastalık Anksiyetesi, Bağımlılık	TSSB, OKB, Anksiyete Bozuklukları, Bağımlılık	Bağımlılık	Diğer bağımlılıklar	Depresyon, Anksiyete
YAN ETKİLER VE GÜVENLİK PROFİLİ KLİNİK ETKİNLİK	Yaygın Akut Yan Etkiler	Baş ağrısı, bulantı, geçici anksiyete/korku	Baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, anksiyete	Çene sıkma, terleme, bulantı, "ertesi gün sendromu"	Dissosiyasyon, baş dönmesi, bulantı, tansiyon artışı	Yoğun bulantı ve kusma ("purge"), anksiyete	Çok yoğun bulantı/kusma, ataksi (denge bozukluğu)	Belirgin bulantı ve kusma, baş ağrısı
	Karakteristik veya Ciddi Riskler	Psikolojik (zorlayıcı deneyimler, nadiren HPPD)	Psikolojik (psilosibinden daha uzun sürebilir), nadiren HPPD	Hipertermi, Kardiyak Stres, Potansiyel Nörotoksikite	Suistimal Ve Bağımlılık Potansiyeli, Ürolojik Toksikite (SİSTİT)	MAOI ile İlaç/Gıda Etkileşimi (Hipertansif Kriz)	Ölümcül Kardiyak Riskler (QT uzaması, ani ölüm riski)	Psikolojik (klasik psikodeliklere benzer)
	Bağımlılık Potansiyeli	Düşük / Yok	Düşük / Yok	Klinik ortamda düşük	Orta-Yüksek	Düşük / Yok	Düşük / Yok	Düşük / Yok
TERAPÖTİK ANALİZ	Avantajlı Yönleri	Tek seansta kalıcı etki potansiyeli. Mistik deneyim yoluyla derin anlam ve	Güçlü bilişsel içgörü potansiyeli. Tek seansta kalıcı etki.	Travma işlemek için ideal: Korkuyu azaltan eşsiz empatogenik etki. Güçlü terapötik bağ kurmayı kolaylaştırır.	Çok hızlı antidepressan ve anti-intihar etki (saatler içinde). Kısa seans süresi kliniğe uyumu kolaylaştırır. Yasal erişimi	(IV/Inhale) Çok kısa süre, kontrolü kolay. (Ayahuasca) Duygusal ve bedensel "arınma" potansiyeli.	Opioid yoksunluğunu kesmede benzersiz etki. Tek seansta uzun süreli anti-craving (aşerme karşıtı) etki.	Genellikle daha "nazik" ve "topraklanmış" bir deneyim olarak tanımlanır. Uzun ritüelistik kullanım geçmişi.

		perspektif değişimi.			(off-label) daha kolaydır.			
Dezavantajlı Yönleri / Zorluklar	Uzun seans süresi (lojistik zorluk). Psikolojik olarak zorlayıcı olma potansiyeli.	Çok uzun seans süresi (klinik olarak yorucu). Psikolojik olarak zorlayıcı olma potansiyeli.	Klasik "mistik deneyim" potansiyeli daha az. "Ertesi gün sendromu". Kardiyovaskül er sistem üzerindeki yük.	Etkinin kısa sürmesi (1-2 hafta), tekrarlayan seanslara bağımlılık. Bağımlılık riski en yüksek olanlardan biri. Uzun vadede mesane hasarı.	(Ayahuasca) Tehlikeli diyet ve ilaç kısıtlamaları. Yoğun fiziksel rahatsızlık (kusma). Standardizasyon eksikliği.	Ölümcül Kardiyak Riskler en büyük engel. Çok uzun ve fiziksel olarak aşırı yorucu seans. Yoğun tıbbi gözetim zorunluluğu.	Modern klinik veri eksikliği. Yoğun bulantı/kusma. Doz standardizasyonu zor (doğal kaynaklı). Uzun seans süresi.	

Psikedelik ve Disosiyatif Maddelerin Genel Güvenlik Profili ve Risk Yönetimi

Genel bir tıbbi yaklaşım olarak en temel ilkelerden biri risklerin en aza indirilmesi ve güvenliğin yüksek düzeylere çıkarılmasıdır. Bu temel ilkeler psikedelik destekli psikoterapi üzerine yapılan modern çalışmaların da en temel ilkelerinden biri olmuştur. Kontrollü klinik ortamlarda uygulandığı ve hasta seçimi konusunda dikkatli olduğunda psikedeliklerin genel olarak yönetilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu kabul edilse de; bu görüş risklerin olmadığı anlamına gelmez (Johnson vd., 2008).

Akut Yan Etkiler ve Yönetimi

Klasik psikedelikler (LSD, psilosibin, meskalin) sırasında görülen temel riskler genellikle psikolojiktir. Psikedeliklere ait en bilinen psikolojik risk "Zorlayıcı deneyim" veya "bad trip" olarak adlandırılan geçici anksiyete, korku ve paranoya hallerini içeren tablodur (Carbonaro vd., 2016). Buna karşın, ketamin gibi disosiyatifler, bedenden kopma ve gerçeklik algısında derin değişimler gibi farklı türde zorlayıcı deneyimlere yol açabilir (Zarate vd., 2006). İbogain'in en önemli akut riski ise psikolojik olmayıp, ölümcül olabilen kardiyak etkileridir (Alper vd., 2012). Tüm bu maddeler, kan basıncı ve nabızda geçici artışlara neden olabilir. Yapılandırılmış psikoterapi protokolünün tamamı, bu farklı türdeki riskleri yönetmek ve hastanın güvenliğini sağlamak üzere tasarlanmıştır.

Subakut ve Uzun Dönemli Riskler

Klasik psikedelikler ve MDMA'nın bağımlılık potansiyelinin çok düşük olduğu kabul edilir (Nutt vd., 2010). Bu durum, orta ila yüksek bağımlılık potansiyeli taşıyan ve kronik, kontrolsüz kullanımda mesane toksisitesi (sistit) gibi ciddi fiziksel riskler barındıran ketamin ile belirgin bir zıtlık oluşturur (Morgan vd., 2010). Klasik halüsinojenlerle ilişkili nadir riskler arasında HPPD (Halüsinojen Kalıcı Algı Bozukluğu) vardır ve bunun yanında yatkınlığı olan bireylerde psikotik bir atağı tetikleme potansiyeli bulunur (Halpern & Pope, 2003). Bu riskler, modern klinik çalışmaların en katı dışlama kriterlerinin temelini oluştururlar.

Evrensel ve Spesifik Kontrendikasyonlar

Yukarıda belirtilen riskler nedeniyle, incelenen tüm maddeler için ortak olan bazı evrensel kontrendikasyonlar vardır. Kişisel veya birinci derece akrabalarında psikotik bozukluk öyküsü veya bipolar I bozukluk tanısı olan bireyler çalışmalara kesinlikle dahil edilmezler (Johnson vd., 2008). Bununla birlikte, her molekül sınıfı, hayati önem taşıyan spesifik kontrendikasyonları da beraberinde getirir. Bunlar arasında MDMA'nın serotonerjik ilaçlarla, Ayahuasca'nın tiraminle veya İbogain'in kalbi etkileyen diğer ilaçlarla olan potansiyel olarak tehlikeli etkileşimleri sayılabilir (Alper vd., 2012; dos Santos vd., 2016). Bu genel ilkeler tüm maddeler için bir çerçeve sunmakla birlikte, her bir molekülün kendine özgü yan etki ve risk profili bulunmaktadır. Tablo 2 bu önemli farklılıkları detaylı olarak karşılaştırmaktadır.

Tartışma

Bu derlemede incelenen psikodelik ve disosiyatif maddelerin yolcuğu umut, korku ve yeniden keşfi anlatmaktadır. 1950'lerde psikoterapi için güçlü birer "katalizör" olarak görülen bu moleküller, 1970'lerde karşı-kültürle özdeşleşmelerinin ardından hızla şeytanlaştırılmış ve bilimsel araştırmanın dışına itilmiştir. Bu yasaklama dönemi sadece toplumsal bir panik ile ilişkilendirilemez; aynı zamanda, Foucault'nun 'biyo-iktidar' olarak tanımladığı, devletin bedeni ve bilinci denetleme arzusunun bir yansıması olarak da okunabilir. Devlet bedeni ve sağlığı yönetme gücünü kullanarak sadece bireysel ve keyfi kullanımları değil, aynı zamanda kabul edilmiş tıp yöntemleri dışındaki bilinç ve şifa bulma hallerini de yasa dışı ve tıbbi olmayan şekilde etiketlemiştir. Bu durum günümüz ilaç alımını esas alan, kronik şekilde semptom üreten ve yöneten psikofarmakoloji temelli psikiyatri modelini, kısa süreli ve dönüştürücü potansiyeli deneyimsel modellere karşı on yıllarca imtiyazlı olmasını sağlamıştır. Günümüzün "Psikodelik Rönesansı" bu imtiyazlı durumu sona erdirerek, modern bilimin güncel ve titiz yöntemleriyle moleküllerin şifa veren potansiyellerini yeniden araştırmakta ve bir dönüm noktasının eşiğinde olabileceğimizi düşündürmektedir.

Bu rönesansın temelinde, incelenen maddelerin moleküler yapıları farklı olsa dahi paylaştıkları ortak nörobiyolojik etki mekanizmaları yatmaktadır. Bunların mekanizmaların başında DMN inhibisyonu gelir. Depresyon, anksiyete ve bağımlılık gibi birçok psikiyatrik bozukluk, beyin bu öz-referanslı düşünce ağının aşırı aktif ve katı hale gelmesiyle karakterizedir. Psikodelikler DMN'i geçici olarak "susturarak" bu katı zihinsel kalıpları ve ruminatif döngüleri kırar, "ego çözülmesine" yol açar ve hastanın benliğine ve dünyaya dair yerleşik algılarının dışına çıkmasına olanak tanır. Bu zihinsel "sıfırlanma" anını kalıcı kılan ise nöroplastisite mekanizmasıdır. İncelenen maddelerin neredeyse tamamı, BDNF veya mTOR gibi yollar üzerinden sinaptik bağlantıların oluşumunu teşvik eder. Bu durum hastada psikodelik deneyimi takip eden ve beyin yeni şeyler öğrenmeye ve değişime daha açık olduğu bir "fırsat penceresi" yaratır. Bu kritik pencere, PDP'nin entegrasyon basamağıyla birebir örtüşür. İlaç zihnin ulaşılması zor kilitlerini açan bir anahtar, entegrasyon terapisi ise bu fırsat penceresinde yeni ve daha sağlıklı sinirsel yollar inşa eden süreçtir.

Psikodelikler tek bir "sihirli değnek" değildir. Tablo 3'teki veriler, her molekülün kendine özgü etki mekanizması ve yarattığı öznel deneyimden kaynaklanan farklı terapötik avantajları işaret eder. Bu nedenle, geleceğin psikodelik tıbbında "doğru hastaya doğru molekül" yaklaşımı, tedavinin başarısı için kritik bir ilke olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım, hastanın spesifik ihtiyacına –ister travmayı güvenle işlemek ister akut bir krizden hızla çıkmak, ister varoluşsal bir anlam bulmak olsun– en uygun nörolojik ve psikolojik "anahtarı" seçmeyi hedefler.

1. Ketaminin saatler içinde ortaya çıkan hızlı antidepresan ve anti-intihar etkisi; onu, kriz anları için benzersiz bir araç yapar. Ancak etkisinin kısa ve bağımlılık potansiyelinin yüksek olması da göz önüne alınmalıdır.
2. MDMA korku merkezini susturup, hastanın duygusal olarak aktif olmasını sağlayarak TSSB hastalarının travmatik anılarına güvenle yaklaşabilmesi için güvenilir bir anahtardır.
3. Psilosibin ve LSD, derin mistik deneyimler yaratma potansiyeli ile hastaların depresif belirtilerinden uzaklaşmasını ve anlamsızlık gibi varoluşsal krizlerin aşılmasını sağlayan güçlü bir araç haline gelir.
4. İbogain, opioid yoksunluk semptomlarını güçlü şekilde kesebilmesiyle diğer psikodelik ajanlardan ayrılır. Bunun yanında ciddi kardiyotoksitite gibi hayati riskler oluşturması nedeniyle kullanımı çok fazla koşula bağlıdır ve kısıtlanmıştır, bu nedenle yan tesirlerin daha az olduğu 18-MC gibi daha güvenli sentetik analogların geliştirilmesi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır.

Günümüzde paradigma değişimini vadeden bu umut verici tabloya rağmen, PDP alanı büyük engellerle karşı karşıyadır. Tüm çalışmaların metodolojik kısıtlılıkları içinde yer alan körleme zorlukları ve beklenti etkisi sonuçların yorumlanmasında temkinli olmayı gerektirir. Bunun yanında İbogain'in potansiyel olarak ölümcül kardiyotoksitesitesi, Ketamin'in suistimal edilme potansiyeli ve MDMA'nın tartışmalı nörotoksitesitesi, bu tedavilerin neden ancak sıkı tıbbi denetim altında uygulanabileceğini gösteren en önemli kırmızı bayraklardır. Bu bilimsel ve klinik zorluklara ek olarak, toplumsal kalıplaşmış düşünceler ve araştırmaların önünü tıkayan 1970'li yılların siyasi ve toplumsal yapısını yansıtan katı yasal düzenlemeler de aşılması gereken önemli engellerdir.

Sonuç

Psikodelik destekli psikoterapi, psikiyatride semptom yönetiminden kalıcı iyileşmeye doğru bir paradigma kayması vaat etmektedir. Ancak tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde, bu maddelerin 'sihirli birer ilaç' olmadığı net bir şekilde görülmektedir. Aksine, terapötik potansiyelleri ancak ve ancak doğru hasta seçimi, yapılandırılmış psikoterapötik protokoller ve deneyimli klinisyenlerin yakın gözetimi gibi katı koşullar altında güvenle ortaya çıkarılabilecek güçlü

araçlardır. Gelecekte, daha büyük, daha çeşitli popülasyonları içeren ve bağımsız kurumlarca finanse edilen uzun süreli RCT'lere ihtiyaç vardır. Farklı moleküllerin aynı endikasyon için karşılaştırıldığı (örn. Depresyon için Psilosibin vs. Ketamin) çalışmalar, "doğru hastaya doğru molekül" ilkesini daha bilimsel bir zemine oturtacaktır. Ayrıca, 18-MC gibi daha güvenli sentetik analogların geliştirilmesi, Ibogain gibi riskli ama etkili moleküllerin potansiyelini daha geniş kitlelere ulaştırabilir. Bu potansiyelin tam olarak gerçekleşmesi, sadece bilimsel engelleri aşmakla kalmayıp, aynı zamanda bu tedavilerin toplumsal kabulü, yasal düzenlemelerin esnetilmesi, terapist eğitimlerinin yaygınlaşması ve yüksek maliyet gibi pratik sorunların çözümünü de gerektirecektir. 1970'lerde biyo-iktidar mekanizmalarıyla kapatılan bu kapı, bugün bilimin anahtarlarıyla yeniden aralanmaktadır; ancak o kapıdan tam olarak geçebilmek hem bilimsel titizlik hem de toplumsal bilgelik gerektirecektir

Kaynaklar

- Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S., & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 155–166. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>
- Albaugh, B. J., & Anderson, P. O. (1974). Peyote in the treatment of alcoholism among American Indians. *American Journal of Psychiatry*, 131(1), 45–50. <https://doi.org/10.1176/ajp.131.11.1247>
- Alper, K. R., Stajic, M., & Gill, J. R. (2012). Fatalities temporally associated with the ingestion of ibogaine. *Journal of Forensic Sciences*, 57(2), 398–412. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2011.02008.x>
- Anderson, B. T., Danforth, A., Daroff, P. R., Stauffer, C., Ekman, E., Agin-Liebes, G., Trope, A., Boden, M. T., Dille, P. J., Mitchell, J., & Woolley, J. (2020). Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *eClinicalMedicine*, 27, 100538. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100538>
- Andersson, M., Persson, M., & Kjellgren, A. (2017). Psychoactive substances as a last resort—A qualitative study of self-treatment of migraine and cluster headaches. *Harm Reduction Journal*, 14(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s12954-017-0186-6>
- Appiani, F. J., & Caroff, S. N. (2024). The cyclical revival of psychedelics in psychiatric treatment. *Current Medical Research and Opinion*, 40(8), 1389–1396. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2368725>
- Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, 142, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- 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. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>
- Borgogna, N. C., Owen, T., Petrovitch, D., Vaughn, J., Johnson, D. A. L., Pagano, L. A., Aita, S. L., & Hill, B. D. (2025). Incremental efficacy systematic review and meta-analysis of psilocybin-for-depression RCTs. *Psychopharmacology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00213-025-06788-w>
- Brown, T. K., & Alper, K. (2018). Treatment of opioid use disorder with ibogaine: Detoxification and drug use outcomes. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 44(1), 24–36. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1320802>
- Butler, M., Jelen, L., & Rucker, J. (2022). Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: If so, so what? *Psychopharmacology*, 239(10), 3047–3055. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06221-6>
- C. Mash, D. (2018). Breaking the cycle of opioid use disorder with ibogaine. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 44(1), 1–3. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1357184>
- Canuso, C. M., Singh, J. B., Fedgchin, M., Alphas, L., Lane, R., Lim, P., Pinter, C., Hough, D., Sanacora, G., Manji, H., & Drevets, W. C. (2020). Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, 10(1), 75706. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75706-1>
- Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1268–1278. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>
- Carhart-Harris, R. L. (2019). How do psychedelics work? *Current Opinion in Psychiatry*, 32(1), 16–21. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000467>

- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Haijen, E., Kaelen, M., & Watts, R. (2018). Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology*, 235(2), 547–550. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4701-y>
- 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. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- Dinis-Oliveira, R. J. (2017). Metabolism of psilocybin and psilocin: Clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*, 49(1), 84–91. <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1278228>
- dos Santos, R. G., Bouso, J. C., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Hallak, J. E. C. (2021). Hallucinogens in mental health: Preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and DMT. *Journal of Neuroscience*, 41(5), 733–740. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1658-20.2020>
- dos Santos, R. G., Osório, F. L., Crippa, J. A. S., Riba, J., Zuardi, A. W., & Hallak, J. E. C. (2016). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(1), 77–81. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000436>
- Feder, A., Parides, M. K., Murrrough, J. W., Perez, A. M., Morgan, J. E., Saxena, S., Kirkwood, K., Aan Het Rot, M., Lapidus, K. A. B., Wan, L. Ben, Iosifescu, D., & Charney, D. S. (2014). Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 681–688. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.62>
- Feduccia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2021). Breakthrough for trauma treatment: Safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 735904. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.735904>
- Fuentes, J. J., Fonseca, F., Elices, M., Farré, M., & Torrens, M. (2020). Therapeutic use of LSD in psychiatry: A systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 81(1), 19r12956. <https://doi.org/10.4088/JCP.19r12956>
- Garcia-Romeu, A., Griffiths, R. R., & Johnson, M. W. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current Drug Abuse Reviews*, 7(3), 157–164. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>
- Gattuso, J. J., Perkins, D., Ruffell, S., Lawrence, A. J., Hoyer, D., Jacobson, L. H., Timmermann, C., Castle, D., Rossell, S. L., Downey, L. A., Pagni, B. A., Galvão-Coelho, N. L., Nutt, D., & Sarris, J. (2023). Default mode network modulation by psychedelics: A systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 155–188. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>
- Glue, P., Neehoff, S., Sabadel, A., Broughton, L., Le Nedelec, M., Shadli, S., McNaughton, N., & Medicott, N. J. (2020). Effects of ketamine in patients with treatment-refractory generalized anxiety and social anxiety disorders: Exploratory double-blind psychoactive-controlled replication study. *Journal of Psychopharmacology*, 34(3), 267–272. <https://doi.org/10.1177/0269881119874457>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer. *Psychopharmacology*, 233(21), 513–520. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4372-8>
- Grunebaum, M. F., Galfalvy, H. C., Choo, T. H., Keilp, J. G., Moitra, V. K., Parris, M. S., Marver, J. E., Burke, A. K., Milak, M. S., Sublette, M. E., Oquendo, M. A., & Mann, J. J. (2018). Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: A midazolam-controlled randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(4), 327–335. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060647>
- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2018). Effect of hallucinogens on unconditioned behavior. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 36, 159–199. https://doi.org/10.1007/7854_2016_466
- Hall, W. (2022). Why was early therapeutic research on psychedelic drugs abandoned? *Psychological Medicine*, 52(1), 26–31. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004207>
- Halpern, J. H., & Pope, H. G. (2003). Hallucinogen persisting perception disorder: What do we know after 50 years? *Drug and Alcohol Dependence*, 69(2), 109–119. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00306-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00306-X)
- Henderson, I., Elsaadany, R., Chan, G., Bajaj, V., Duarte, D., Goodman, S., Grunstein, M., Vadhan, N. P., & Duarte, R. A. (2025). Exploring the potential of psychedelics in the treatment of headache disorders: Clinical considerations and exploratory insights. *Current Pain and Headache Reports*, 29(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01321-8>
- Hofmann, A. (1980). *LSD: My problem child*. McGraw-Hill.
- Holze, F., Gasser, P., Müller, F., Dolder, P. C., & Liechti, M. E. (2022). Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II study. *Psychopharmacology*, 239(6), 1857–1867. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05991-7>

- Holze, F., Singh, N., Liechti, M. E., & D'Souza, D. C. (2024). Serotonergic psychedelics: A comparative review of efficacy, safety, pharmacokinetics, and binding profile. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 9(5), 472–489. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.01.007>
- Holze, F., Vizeli, P., Müller, F., Ley, L., Duthaler, U., Stocker, M., Kraehenmann, R., & Liechti, M. E. (2020). Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *European Neuropsychopharmacology*, 40, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.638>
- Inserra, A., De Gregorio, D., & Gobbi, G. (2021). Psychedelics in psychiatry: Neuroplastic, immunomodulatory, and neurotransmitter mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 73(1), 7–15. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000004>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2019). Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & Therapeutics*, 197, 83–102. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.010>
- Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Kaar, S., & Morgan, C. (2022). Ketamine-assisted psychological therapy to reduce alcohol relapse. *International Standard Randomized Controlled Trial Number Registry*. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN85955128>
- Kamal, S., Jha, M. K., & Radhakrishnan, R. (2023). Role of psychedelics in treatment-resistant depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 46(2), 291–305. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.02.004>
- Ko, K., Knight, G., Rucker, J. J., & Cleare, A. J. (2023). Psychedelics, mystical experience, and therapeutic efficacy: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1129210. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1129210>
- Krediet, E., Bostoen, T., Breeksema, J., van Schagen, A., Passie, T., & Vermetten, E. (2020). Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(6), 385–400. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa018>
- Krupitsky, E. M., Burakov, A. M., Dunaevsky, I. V., Romanova, T. N., Slavina, T. Y., & Grinenko, A. Y. (2007). Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *Journal of Psychoactive Drugs*, 39(1), 13–19. <https://doi.org/10.1080/02791072.2007.10399860>
- Krystal, J. H., Kaye, A. P., Jefferson, S., Murrough, J. W., & Charney, D. S. (2021). Ketamine and rapid-acting antidepressants: A new era in the battle against depression and suicide. *Nature Medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- Lee, M. A., & Shlain, B. (1985). *Acid dreams: The complete social history of LSD, the CIA, the sixties and beyond*. Grove Press.
- Ley, L., Holze, F., Arikci, D., Becker, A. M., Straumann, I., Klaiber, A., Coviello, F., Dierbach, S., Thomann, J., Duthaler, U., Luethi, D., Varghese, N., Eckert, A., & Liechti, M. E. (2023). Comparative acute effects of mescaline, lysergic acid diethylamide, and psilocybin in a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study in healthy participants. *Neuropsychopharmacology*, 48(11), 1659–1667. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01607-2>
- Li, H., Zhang, Y., Wang, G., Zhang, C., Zhang, H., & He, J. (2022). Safety and efficacy of classic psychedelics in the treatment of depression and anxiety disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 887463. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.887463>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports*, 23(11), 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Mash, D. C., Duque, L., Page, B., & Allen-Ferdinand, K. (2018a). Ibogaine detoxification transitions opioid and cocaine abusers between dependence and abstinence: Clinical observations and treatment outcomes. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 529. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00529>
- Mash, D. C., Duque, L., Page, B., & Allen-Ferdinand, K. (2018b). Ibogaine detoxification transitions opioid and cocaine abusers between dependence and abstinence: Clinical observations and treatment outcomes. *Frontiers in Pharmacology*, 9(3), 201–210. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00529>
- Metaxa, A. M., & Clarke, M. (2024). Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 385, e078084. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078084>
- Mion, G., & Villeveille, T. (2013). Ketamine pharmacology: An update. *CNS Drugs*, 27(3), 201–210. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0049-6>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alara G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., ... Doblin, R. (2021a). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>

- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alara G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., ... Doblin, R. (2021b). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- Mithoefer, M. C., Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2019). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: Study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*, 236(9), 2735–2745. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05249-5>
- Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wagner, M., Wymer, J., Holland, J., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2018). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: A randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry*, 5(6), 486–497. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30135-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30135-4)
- Mohamed, W. M. Y., Hamida, S. Ben, Cassel, J. C., De Vasconcelos, A. P., & Jones, B. C. (2011). MDMA: Interactions with other psychoactive drugs. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 99(4), 759–774. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.06.032>
- 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. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1110>
- Morgan, C. J. A., Muetzelfeldt, L., & Curran, H. V. (2010). Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: A 1-year longitudinal study. *Addiction*, 105(1), 121–133. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02761.x>
- Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. (2017, August 2). FDA grants breakthrough therapy designation for MDMA-assisted psychotherapy for PTSD, agrees on special protocol assessment for phase 3 trials [Press release]. <https://maps.org/news/media/press-release-fda-grants-breakthrough-therapy-designation-for-mdma-assisted-psychotherapy-for-ptsd-agrees-on-special-protocol-assessment-for-phase-3-trials/>
- Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2025). History of psychedelic drug science and molecular pharmacology. *International Review of Neurobiology*, 181, 3–43. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2025.02.001>
- Nichols, D. E., & Walter, H. (2021). The history of psychedelics in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 54(4), 151–166. <https://doi.org/10.1055/a-1310-3990>
- Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2021). The current status of psychedelics in psychiatry. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 121–122. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2171>
- Nutt, D., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. (2020a). Psychedelic psychiatry's brave new world. *Cell*, 181(1), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.020>
- Nutt, D., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. (2020b). Psychedelic psychiatry's brave new world. *Cell*, 181(1), 721–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.020>
- Nutt, D. J., King, L. A., & Phillips, L. D. (2010). Drug harms in the UK: A multicriteria decision analysis. *Lancet*, 376(9752), 1558–1565. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)
- Olivier, B., & Olivier, J. D. A. (2024). Efficacy, safety, and tolerability of psychedelics in treatment-resistant depression (TRD). *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1456, 49–66. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4402-2_3
- Omidian, H., Mohammadian, R., Halayem, S., Rickli, A., & Liechti, M. E. (2025). Psychedelic-assisted psychotherapy in patients with life-threatening illness: A review of clinical trials. *Pharmaceuticals*, 18(4), 326. <https://doi.org/10.3390/ph18040326>
- Oram, M., Schenberg, E. E., & Schindler, E. A. D. (2022). Psychedelics as a potential treatment for cluster headache: A review. *Cephalalgia*, 42(8), 827–837. <https://doi.org/10.1177/03331024221088558>
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K. C., Novaes, M. M., Pessoa, J. A., Moutinho, S. A., dos Santos, R. G., & Araujo, D. B. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression. *Psychological Medicine*, 49(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
- 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), 295–302. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>
- Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 176(6), 428–438. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>
- Rodriguez, C. I., Kegeles, L. S., Levinson, A., Feng, T., Marcus, S. M., Vermes, D., Flood, P., & Simpson, H. B. (2013). Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: Proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*, 38(12), 2475–2483. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.150>
- Rucker, J., Butler, M., Hambleton, S., Bird, C., Seynaeve, M., Cheema, S., Campbell-Coker, K., Maggio, C., Dunbar, F., Lambu, G., & Matharu, M. (2024). Low-dose psilocybin in short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks: Results from an

- open-label phase Ib ascending dose study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 64(10), 1309–1317. <https://doi.org/10.1111/head.14837>
- Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018a). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>
- Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018b). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>
- Rucker, J. J., Jelen, L. A., Flynn, S., Fothergill, K., & Young, A. H. (2022). Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: A systematic review. *Psychopharmacology*, 239(6), 1845–1856. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06046-9>
- Rucker, J. J., Jelen, L. A., Flynn, S., Frowde, K. D., & Young, A. H. (2016). Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1220–1229. <https://doi.org/10.1177/0269881116679368>
- Rucker, J. J., & Seth, P. (2021). Psychedelics: Old drugs, new trips. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 316–318. <https://doi.org/10.1177/02698811211003495>
- Sandison, R. A. (2016). A history of the use of psychedelics in psychiatry. *History of Psychiatry*, 27(1), 45–50. <https://doi.org/10.1177/0957154X15624687>
- Sarris, J., Perkins, D., & Mithoefer, M. C. (2022). Psychedelic drugs: A new era in psychiatry? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 24(1), 99–105. <https://doi.org/10.1080/12949688.2022.2042850>
- Schipper, S., Nigam, K., Schmid, Y., Piechotta, V., Ljuslin, M., Beaussant, Y., Schwarzer, G., & Boehlke, C. (2024). Psychedelic-assisted therapy for treating anxiety, depression, and existential distress in people with life-threatening diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(9), CD015383. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015383.pub2>
- Schmid, Y., Gasser, P., Oehen, P., & Liechti, M. E. (2021). Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 362–374. <https://doi.org/10.1177/0269881120959604>
- Sessa, B., Higbed, L., O'Brien, S., Durant, C., Sakal, C., Titheradge, D., Brew-Girard, E., & Nutt, D. (2021). First study of safety and tolerability of MDMA-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 375–383. <https://doi.org/10.1177/0269881120965915>
- Sewell, R. A., Halpern, J. H., & Pope, H. G. (2006). Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*, 66(12), 1920–1922. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219761.05466.43>
- Smith, K. W., Sicignano, D. J., Hernandez, A. V., & White, C. M. (2022). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of post-traumatic stress disorder: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 62(4), 463–471. <https://doi.org/10.1002/jcph.1995>
- Stevens, J. (1987). *Storming heaven: LSD and the American dream*. Atlantic Monthly Press.
- Strassman, R. J. (1996). Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Journal of Psychoactive Drugs*, 28(1), 28–38. <https://doi.org/10.1080/02791072.1996.10471714>
- Thomas, G., Lucas, P., Capler, N. R., Tupper, K. W., & Martin, G. (2013). Ayahuasca-assisted therapy for addiction: Results from a preliminary observational study in Canada. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), 30–42. <https://doi.org/10.2174/15733998113099990003>
- Timmermann, C., Roseman, L., Scharfner, M., Milliere, R., Williams, L. T. J., Erritzoe, D., Muthukumaraswamy, S., Ashton, M., Bendrioua, A., Kaur, O., & Carhart-Harris, R. L. (2019). Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Scientific Reports*, 9(1), 16324. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51974-4>
- Vamvakopoulou, I. A., Narine, K. A. D., Campbell, I., & Dyck, E. (2023). Mescaline: The forgotten psychedelic. *Neuropharmacology*, 224, 109356. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109356>
- Vizeli, P., Straumann, I., Holze, F., Schmid, Y., Dolder, P. C., & Liechti, M. E. (2022). Genetic polymorphisms of the serotonin transporter and adverse effects of MDMA. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 854909. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.854909>
- Wolfson, P. E., Andries, J., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wang, J. B., Williams, E., Carlin, S. C., Sola, E., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2020). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: A randomized pilot study. *Scientific Reports*, 10(1), 18065. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75706-1>
- Yaden, D. B., Nayak, S. M., Gukasyan, N., Anderson, B. T., & Griffiths, R. R. (2022). The potential of psychedelics for end of life and palliative care. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 56, 169–184. https://doi.org/10.1007/7854_2021_278
- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C. A., & Gould, T. D. (2020). Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Psychopharmacology*, 237(3), 841–853. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05417-7>

Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S., & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar ICMJE'in bir yazarda bulunmasını önerdiği tüm ölçütleri karşılamışlardır

Etik Onay: Bu yazı derleme çalışması olduğu için Etik Kuruldan onaya gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir

Author Contributions: All authors met criteria recommended by ICMJE for being an author

Ethical Approval: No ethical approval is required for this review article.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The authors have declared that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.