

DERLEME / REVIEW

# Doğal Beyin Dopingleleri: Bitkisel Nootropikler ve Bilişsel Etkileri

## Natural Brain Dopings: Plant Derived Nootropics and Their Cognitive Effects

Kadriye Elif İMRE<sup>1</sup>, Funda IŞIK<sup>1</sup>

Kastamonu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 05.05.2023

Kabul tarihi/Accepted: 06.03.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Kadriye Elif İMRE, Arş. Gör.  
Kastamonu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Kuzeykent/Merkez Kastamonu  
E-posta: keimre@kastamonu.edu.tr  
ORCID: 0000-0001-6272-8791

Funda IŞIK, Arş. Gör.  
ORCID: 0000-0002-9077-0636

### Öz

Artan küresel ortalama yaşam beklentisi ile birlikte yaşlı nüfusta ve yaşa bağlı bilişsel bozuklukların prevalansında artış görülmektedir. Bilişsel bozulma; bireysel, ekonomik ve toplumsal yüke neden olan küresel bir sağlık sorunudur. Nootropikler, beyinde dopaminerjik, glutamaterjik/kolinerjik ve serotonerjik sistemleri etkileyerek bilişsel performansı artırmaya yardımcı olan bileşiklerdir. Nootropikler; sentetik ve doğal/bitkisel olmak üzere iki grupta incelenirler. Araştırmalar, sentetik nootropiklerin yan etki insidansını azaltan ve tek başına veya geleneksel ilaçlarla kombinasyon halinde birden fazla yolu hedefleyebilen bitkisel nootropikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bitkisel nootropik ajanlar arasında Ginkgo biloba, Panax quinquefolius, Panax ginseng, Bacopa monnieri, gotu kola (Centella asiatica), aslan yelesi (Hericium erinaceus), kapikacchu (Mucuna pruriens), ashwagandha (Withania somnifera), flavonoidler, sarı kantaron, adaçayı, nane ve kafein yer almaktadır. Bitkisel nootropikler, bilişsel işlevler ve nörodejeneratif bozukluklar için etkili bir tedavi olabilir, ancak bu ürünlerin içeriği ve hazırlanışı, genetik, kültürel ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle ürünlerin etkinliği, kalitesi ve güvenilirliğinin artması için standardizasyonun sağlanması önemlidir. Sentetik nootropiklerin aksine bitkisel nootropikler bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler gösteren fitokimyasal bileşenler içerir. Bitkisel nootropiklerin kullanımında diyet, ilaç etkileşimleri, hastalık komorbiditeleri ve gebelik gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Bitkisel nootropikler, bilişsel fonksiyonlar, demans, Alzheimer hastalığı.

### Abstract

With increasing global life expectancy, there is an increase in the elderly population and the prevalence of age-related cognitive disorders. Cognitive impairment is a global health problem that causes individual, economic, and social burdens. Nootropics are substances that help increase cognitive performance by affecting the dopaminergic, glutamatergic/cholinergic, and serotonergic systems in the brain. Nootropics are examined in two groups: synthetic and natural/plant-derived. Research has focused on plant-derived nootropics that reduce the incidence of side effects of synthetic nootropics and can target more than one pathway, either alone or in combination with traditional medications. Plant-derived nootropic agents include Ginkgo biloba, Panax quinquefolius, Panax ginseng, Bacopa monnieri, gotu kola (Centella asiatica), lion's mane (Hericium erinaceus), kapikacchu (Mucuna pruriens), ashwagandha (Withania somnifera), flavonoids, St. John's Wort, sage, peppermint, and caffeine. Plant-derived nootropics can be an effective treatment for cognitive functions and neurodegenerative disorders, but the ingredients and preparation of these products may vary depending on genetic, cultural, and environmental factors. For this reason, it is important to ensure standardization to increase the efficiency, quality, and reliability of products. Unlike synthetic nootropics, plant-derived nootropics contain phytochemical components that have positive effects on cognitive functions. The usage of plant-derived nootropics should take into account factors, including nutrition, drug interactions, disease comorbidities, and pregnancy.

**Keywords:** Plant derived nootropics, cognitive functions, dementia, Alzheimer's disease.

## 1. Giriş

Beyin sağlığı, yaşam boyunca ortaya çıkan ve fizyolojik süreçlerle desteklenen bilişsel, duygusal ve motor alanları içeren çok boyutlu, dinamik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Beyin sağlığı, kişinin yaşam kalitesinin ve iyilik halinin devamlılığına katkıda bulunan belirleyicilerden etkilenmektedir (1). Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda (DSM-5) algısal motor işlev, karmaşık dikkat,

yürütücü işlev, dil, sosyal biliş, öğrenme ve hafıza olmak üzere bilişsel alanlar tanımlanmıştır (2). Bilişsel performans tipik olarak işlevsellik alanları açısından kavramsallaştırılır. Bu alanlar, doğası gereği hiyerarşiktir; alt kısım daha temel duyuşsal ve algısal süreçlere, üst kısım ise yürütücü işlev ve bilişsel kontrol unsurlarına atıfta bulunur. Etki alanları birbirinden bağımsız değildir ve yürütücü işlev, daha temel süreçlerin kullanımı üzerinde kontrol uygular (3).

Bilişsel fonksiyonlar yaşlandıkça azalmaya başlar, ancak bu kısmen doğal yaşlanmadan, kısmen de yaşam boyu süren koşulların kümülatif etkisinden kaynaklanmaktadır (4). Beyindeki yapısal ve işlev değişiklikler, nöronal ölüm olmaksızın nöronal yapıdaki değişiklikler, sinapsların kaybı ve nöronal ağların işlev bozukluğu dahil olmak üzere yaşa bağlı bilişsel fonksiyon azalması ile ilişkilidir. Yaşa bağlı hastalıklar, nöronal işlev bozukluğu, nöronal kayıp ve bilişsel gerileme oranını hızlandırır. Sağlıklı yaşam tarzları yaşlanmayla birlikte görülen bilişsel gerileme oranını azaltabilir ve yaşa bağlı hastalıklarla ilişkili bilişsel semptomların başlamasını geciktirebilir (5).

Bilişsel bozulma önemli bireysel, ekonomik ve toplumsal yükü neden olan küresel bir sağlık sorunudur. Bununla birlikte bilişsel bozulma, morbidite ve mortalite ile giderek daha fazla ilişkilendirilen bir sağlık sorunu olan demansın habercisi olabilir. Yaşlanma sürecinde işlem hızı, çalışma belleği ve yürütücü bilişsel işlev ölçümleri dahil olmak üzere bilişsel görevleri yerine getirme yeteneğinde bir düşüş olur (6). Ekonomik iş birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) ülkelerinde 2021 yılında doğumda ortalama yaşam beklentisinin 80,3 yıl ortalamasında olduğu belirlenmiştir (7). Ortalama yaşam beklentisinin artmasıyla birlikte, yaşa bağlı bilişsel bozuklukların prevalans artışını önleyici stratejilerin geliştirilmesi ve benimsenmesine yönelik çalışmalar da artmaya başlamıştır (8).

Beynin yapısı ve işlevi, lipitler, amino asitler, vitaminler ve mineraller gibi besin öğelerinin yeterli düzeyde mevcudiyetine bağlıdır. Bu nedenle beslenmenin, bilişsel işlevin modülasyonu için güçlü bir faktör olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır (9). Yaşlanan nüfusun artması ve yaşla birlikte zihinsel keskinliğin azalmasıyla yetişkinlerin beyin sağlığı için besin takviyelerine yönelmesi ve hatta yaşa bağlı hafıza kaybını önlemeyi veya tedavi etmeyi ummaları şaşırtıcı değildir (8).

Bitki bazlı ilaçlar, eski zamanlardan beri hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bu etkilerinden biri de beyin sağlığını desteklemektir (10). Tarihte, hafızayı ve zekayı geliştiren bir grup şifalı bitki olarak kullanıldığı belgelenen nootropikler, M.Ö. 6.000 yıllarında Ayurveda tıbbında "Medhya Rasayanas" adıyla kullanılmıştır. Arabistan, Mısır ve Sümer'deki eski tıbbi incelemelerde de bazı nootropiklerin kullanıldığı belgelenmiştir (11). Bilişi güçlendirdiği ve geliştirdiği düşünülen bitkiler, doğal nootropikler olarak adlandırılmaktadır. Bu bitkiler, eski kültür ve uygarlıkların farmakopelerinin önemli bir bölümünü oluşturmuşlardır (10). 'Nootropik' terimi ilk olarak 1972/1973'te Prof. Dr. Corneliu E. Giurgea tarafından, özellikle bu işlevlerin bozulduğu durumlarda, öncelikle hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevleri etkinleştiren maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır (12). Nootropik kavramı, Yunanca "düşünme" anlamına gelen *nöos* ve "rehberlik" anlamına gelen *tropein* kelimelerinden oluşur (12, 13).

Nootropikler, beyin dopaminerjik (amfetamin, armodafinil, modafinil), glutamaterjik/kolinerjik (piracetam, oksiracetam, aniracetam) ve serotonerjik (5-hidroksi-triptofan) sistemleri üzerindeki etkileri yoluyla bilişi geliştirebilir (8). Nootropik besin takviyeleri tüketicilere biliş, odaklanma, hafıza ve ruh haline iyi gelme iddiası nedeniyle çekici gelmektedir. Bununla birlikte sentetik

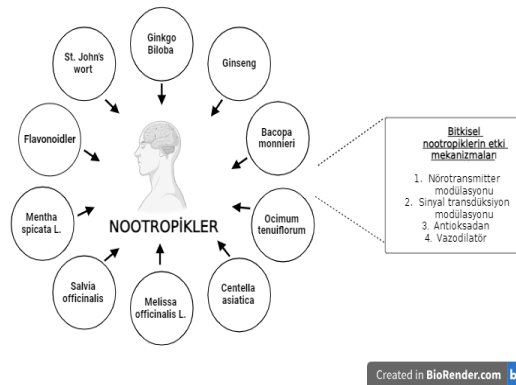
ilaçlara kıyasla olumsuz yan etkilerin görülme sıklığı daha azdır. Bağımsız olarak veya kombinasyon halinde birden fazla yolu hedefleyebilen bitki bazlı nootropiklere yönelik sürekli artan talebi karşılamak için nootropik takviyeler ile ilgili pazar katlanarak büyümektedir (14). Bu bağlamda geleneksel bilgiye dayalı bitkisel ürünlerin kullanımı günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir. Bazen sorgulanabilir ve inandırıcı olmayan sonuçlara dayalı olarak bu bitki formülasyonlarının beyin fonksiyonlarını iyileştirme üzerindeki etkinliği konusunda önemli tartışmalar söz konusudur (15). Bu derlemede, deneysel veya klinik olarak bildirilen olası nootropik etkilere sahip besin bazlı ajanların özellikleri ve bilişsel sağlığa etkileri ile ilgili mevcut literatürün incelenmesi amaçlanmıştır.

### 1.1. Nootropik Ajanlar

Nootropikler, hafıza, yaratıcılık, motivasyon veya dikkat gibi bilişsel parametreleri geliştirme kapasitesine sahip olduğu düşünülen bileşiklerdir. Etki mekanizmalarının, bilişsel süreçlerde farklı rollere sahip olan nörotransmitterleri ve nöromodülatörleri içeren spesifik beyin yollarının aktiviteleri üzerinden gerçekleştiği belirtilmektedir (16). Nootropikler, sentetik ve doğal/bitkisel nootropik ajanlar olmak üzere iki geniş gruba ayrılabilir. Geçmiş araştırmalar, nootropik etkilere sahip ilaç sentezlenmesini amaçlarken günümüzde dikkatler başta yaşa bağlı bilişsel gerilemenin önlenmesi ve yönetimi olmak üzere doğal kaynaklardan nootropiklerin keşfine, karakterizasyonuna ve kullanımına kaymıştır (14).

#### 1.1.1. Doğal Nootropikler

Son zamanlarda, nootropik etkilere sahip bir dizi bitki keşfedilmiştir (14). Bunlar arasında Ginkgo biloba, Panax quinquefolius, Panax ginseng, Bacopa monnieri, gotu kola, aslan yelesi (*Hericium erinaceus*), kapikacchu, ashwagandha, flavonoidler, sarı kantaron, adaçayı, nane, kafein bulunmaktadır. Bu bitkilerin çoğu için, ampirik iddiaları yalnızca deneysel sonuçlar desteklemiştir. Bu nedenle, klinik faydalarını ve uzun süreli kullanımlarının genel sağlık üzerindeki etkilerini doğrulamak için kanıt düzeyi yüksek, çok sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (13). Şekil 1'de nootropiklerin hastalıklar üzerine etki mekanizmaları verilmiştir.



Şekil 1. Bazı Bitkisel Nootropikler ve Etki Mekanizmaları (BioRender.com ile oluşturuldu)

**Ginkgo biloba:** Ginkgo biloba yüzyıllar boyunca, terapötik değerinin yanı sıra bir besin kaynağı olarak da kullanılmıştır (17). Son yıllarda ise Ginkgo bilobanın insanlar üzerinde olası nootropik ve nöroprotektif etkilerine dair kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır (17, 18). Ginkgo biloba yaşa bağlı hafıza gerilemesinin önlenmesi için yaygın olarak tüketilen bir bitkisel takviye olarak da tüketiciler tarafından tercih edilmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Ginkgo biloba özleri Alzheimer ve vasküler demansın yanı sıra yaşa bağlı bilişsel gerileme ile ilişkili semptomları hafifletmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır (8). Yapılan çalışmalarda Ginkgo biloba'nın antiapoptotik (18) ve antioksidan (19) özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Ginkgo biloba, nöral apoptozda önemli olan kaspaz-3 aktivitesinin down regülasyonuna yardımcı olduğuna inanılan ginkgolid ve bilobalid gibi terpenoidler içerir (13). Yapılan bir çalışmada, Ginkgo biloba yaprak ekstresinin amiloid- $\beta$  fibrillerinin üretimini ve agregasyonunu geciktirdiği, mitokondri kaynaklı apoptozu azalttığı, kaspaz-3'ün aktivitesini down regüle ettiği ve serbest radikal üretimini azalttığı bildirilmiştir (20). Bununla birlikte, başka bir çalışma ise Ginkgo biloba alımının, Alzheimer demansını veya diğer nedenlere bağlı demansı hafifletmede herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir (21). Bu konuda yapılan en büyük örneklemli çalışmalardan biri ise, 2000-2008 yılları arasında normal bilişi veya hafif bilişsel bozukluğu olan 3.072 bireyle yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmadır. Çalışma sonunda, günde iki kez 120 mg ticari ginkgo biloba ekstresi (%24 flavonoidler ve %6 terpenler ginkgolidler ve bilobalid içeren) alan grup ile plasebo grubu arasında demans ve Alzheimer hastalığı oranında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (22). Amnestik hafif bilişsel bozukluğu olan 500 hastaya 24 ay boyunca 20 mg/gün standardize Ginkgo biloba ekstresi verildiğinde, bilişsel gerileme, hafıza, günlük yaşam aktiviteleri ve depresyonda önemli bir iyileşme görülmüştür (23). Ginkgo biloba'nın nörobilişsel gelişim üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise, 61 genç sağlıklı yetişkine 30 gün boyunca günde 120 mg ticari Ginkgo biloba ekstresi (%24 flavonoidler ve %6 terpenler ginkgolidler ve bilobalid içeren) verildiğinde bilgi işleme, çalışma belleği ve yürütücü işlem hızının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (24). Bilişsel bozukluk durumunda Ginkgo biloba yaprak özünden 120-240 mg kurutulmuş ekstrakt, günde iki veya üç dozda oral olarak verilebilir. Ginkgo biloba yapraklarının standartlaştırılmış özlerinin klinik araştırmalarında genellikle günde 120-240 mg oral dozlar kullanılmıştır, genellikle 8-12 hafta boyunca, ancak bazı çalışmalar tedaviyi 24 veya 52 haftaya kadar sürdürmüştür (25).

Ginkgo biloba'nın nöroprotektif ve nootropik etkilerine dair yapılan araştırmalar olumlu sonuçlar ortaya koysa da, bazı çalışmalarda belirgin sağlık faydaları gözlenmemiştir. Ayrıca Ginkgo biloba'nın etkileri yaş, sağlık durumu, dozaj gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Araştırma sonuçlarında gözlenen bu çelişkili durum, bu nootropiğin etkilerinin daha iyi anlaşılması için kanıt düzeyi yüksek daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**Ginseng:** Ginseng, Dünya çapında en çok satılan şifalı bitkilerden biri olmakla birlikte, Asya ülkelerinde en az 2000 yıldır kullanılmaktadır. Asya ginsengi olarak da bilinen Panax ginseng, geleneksel Çin tıbbında çok önemli bir yer

tutmakta, bilişsel sağlığı desteklemekte ve antioksidan özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (26). Panax ginseng'in biyolojik olarak aktif bileşenleri, esas olarak panaxatriol, panaxadiol ve oleanolik asit olmak üzere üç gruba ayrılabilen ginsenoside saponinlerdir. Diğer aktif bileşenler arasında peptidler, polisakkaritler, yağ asitleri ve poliasetilenik alkoller bulunur. Panax ginseng saponinlerinin panaxadiol ve panaxatriol grubu içeriğinin beyin nörotransmitterlerinin modülasyonunu sağladığı bildirilmiştir (26, 27). Ginsenosidler ayrıca norepinefrin, serotonin,  $\gamma$ -amino bütirik asit ve dopamin gibi nörotransmitterlerin salınımını da etkiler (27). Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada, Panax ginseng alımı hafıza performansının iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir (28). Alzheimer demansı olan hastalarda ise Panax ginseng'in hafıza kaybını azalttığı gösterilmiştir (29, 30). Heo ve ark. (29) tarafından yürütülen 12 haftalık bir randomize klinik çalışmada ve Lee ve ark.'nın (31) yaptıkları, Alzheimer hastalarından oluşan bir kohortta Panax ginseng'in bilişsel ve fonksiyonel performans üzerinde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte yaşlı farelerde yapılan bir çalışmada, Panax ginseng takviyesinin hafızayı iyileştirdiği bulunmuştur (32).

Amerikan ginsengi olarak da bilinen Panax quinquefolius (P. quinquefolius), Panax ginseng'den farklı bir ginsenosid profiline sahip diğer bir nootropik bitkidir. Panax ginseng ile karşılaştırıldığında, Panax quinquefolius'un daha düşük panaxatriol/panaxadiol oranına sahip olduğunu gösterilmiştir (33). Sağlıklı genç yetişkin 32 kişide yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, Amerikan ginsenginin ruh hali ve nörobilişsel işlevi akut olarak geliştirdiği bildirilmiştir (34). Sağlıklı 40-60 yaş aralığındaki 52 orta yaşlı yetişkine 200 mg ticari Amerikan ginsengi takviyesi yapıldığında işleyen bellek üzerindeki bilişsel performansın iyileştiği bulunmuştur (35). Şizofreni hastalarına 4 hafta boyunca standartlaştırılmış bir P. quinquefolius takviyesi yapılan bir çalışmada, görsel çalışma belleğinin önemli ölçüde iyileştiği saptanmıştır (36).

Özetle bu sonuçlar, ginseng bitkilerinin nootropik ve nöroprotektif özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ginseng bitkilerinin etkileri bireyin yaşına, sağlık durumuna ve bitkinin türüne göre değişiklik gösterebilmekte ve uzun vadeli etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle ginseng takviyesinin bu etkilerinin araştırıldığı daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Bacopa monnieri:** Hint kuruşu olarak da bilinen, Hindistan'a özgü Ayurveda tıbbında yüzyıllardır kullanılan küçük sukulent bir bitki olan Bacopa monnieri, bitkinin bütün parçalarından elde edilen meyve suyu şeklinde tüketilmektedir (37). Yapılan çalışmalarda biliş güçlendirici, yatıştırıcı, antioksidan ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (37, 38). Nootropik etkileri; reaktif oksijen türlerini süpürme kabiliyetine (24), antioksidan aktiviteyi arttırmaya (38) ve hipokampusta protein kinaz aktivitesini arttırmasına (39) bağlanmıştır. Bacopa monnieri'nin farmakolojik etkisi ile ilişkili olduğu varsayılan başlıca fitokimyasal bileşenler, bacoside-A ve bacoside-B'dir. Bununla birlikte Bacopa monnieri'nin zengin nootropik özelliklerinin saponin bileşiminden de kaynaklandığı düşünülmektedir (40). Bacopa monnieri, nootropik etkileri en fazla araştırılan bitkilerden biridir.

Sağlıklı yetişkin bireylerle yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 18-60 yaşları arasındaki 46 bireye, 12 hafta boyunca 150 mg günde iki kez bir kapsül Bacopa monnieri ekstresi verildiğinde, görsel bilgi işleme hızının, öğrenme hızının ve hafıza konsolidasyonunun anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (41). Benzer şekilde 18-60 yaşları arasındaki 107 sağlıklı bireyin yer aldığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada gruplara 90 gün boyunca günde iki kez 150 mg Bacopa monnieri özü veya plasebo verildiğinde, takviye alan grupta bellek performansının arttığı, ikincil bellek, bellek hızı ve dikkat hızında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (42). Benson ve ark. (43) ile Morgan ve ark. (44) yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, yetişkin sağlıklı bireylere yapılan çeşitli Bacopa monnieri takviyelerinin sırasıyla bilgi işleme hızını ve karar vermeyi hızlandırdığı; hafızada tutma ve edinimi önemli ölçüde arttırdığı; anında hatırlama, tanıma, çalışma belleği, dikkat, çağrışımsal yetenekler, muhakeme, dönüştürme ve dili anlama gibi bazı hafıza bileşenlerine olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Yaşlılarla yapılan çalışmalarda ise Bacopa monnieri takviyesi ile bilişsel işlevlerin arttığı bildirilmiştir (45, 46). Yakın tarihli bir çalışmada altı hafta boyunca günde iki kez uygulanan 150 mg standardize bir Bacopa monnieri özü ile genç yetişkin popülasyonda dil kavrayışının önemli ölçüde geliştiği gösterilmiştir (47). Benzer şekilde, 300 - 650 mg arasında değişen dozajlarla standartlaştırılmış Bacopa monnieri özü tüketiminden 1-2 saat sonra sağlıklı bireyler tarafından, mektupları tanımlama ve özümseme kapasitesinin geliştiği bulunmuştur (48). Başka bir çalışmada ise günlük tek doz standartlaştırılmış Bacopa monnieri özü alımının, daha düşük zeka puanı aralığına sahip genç bireylerde kısa süreli sözel hafızayı önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (49).

Araştırmalar Bacopa monnieri'nin hafızayı, öğrenmeyi, bilgi işleme hızını ve diğer bilişsel işlevleri olumlu yönde etkileyebileceğini göstererek Bacopa monnieri'nin yaşlanan nüfus için önemli bir bilişsel sağlık desteği olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle gençler ve yaşlılar üzerinde yapılan çalışmalar, bu bitkinin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkisini ortaya koymakla birlikte, yapılan çalışmalarda gözlemlendiği üzere Bacopa monnieri'nin etkilerinin doza bağlı olarak değişebildiği saptanmıştır. Bu bitkinin nootropik etkileri ile ilgili kanıt düzeyi yüksek daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**Gotu kola:** Yaygın olarak Gotu kola olarak bilinen Apiaceae familyasından Centella asiatica (Linn.) (C. asiatica), hem besin hem de bitkisel ilaç olarak bazı ülkelerde yıllardır kullanılmaktadır. Birçok Güneydoğu Asya ülkesinde en çok tüketilen yeşil yapraklı sebzelerden biridir. Karotenoidler, B ve C vitaminleri, mineraller, flavonoidler ve polifenoller de dahil olmak üzere besin ögesi ve fitokimyasal içeriği zengin bir bitkidir. Çeşitli aktivitelerle ilişkili olduğu düşünülen başlıca fitokimyasal bileşenler, asiaticoside ve madecassoside ve ilgili aglikonlardır (asiyatik asit ve madecassik asit). Bu fitokimyasal bileşenler centellosides olarak bilinir. Gotu kola'nın, yorgunluk, kaygı, depresyon, hafıza gelişimi ve bilişsel işleve yardımcı etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (50).

C. asiatica'nın kognitif işlev üzerindeki klinik etkinliğine ilişkin yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, bu bitkinin kullanımıyla bilişsel işlevler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte yazarlar, C. asiatica'nın kişinin bildirdiği uyanıklık durumuna

ve kişinin bildirdiği öfke duygularının azalmasına dayalı olarak çalışma belleğini ve ruh halini iyileştirebileceği sonucuna varmışlardır (51). Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada ise 28 sağlıklı yaşlı bireye 2 ay boyunca günde bir kez 250 mg, 500 mg veya 750 mg C. asiatica özütü (asiaticoside ve asiatic asit içeriği 1.09 mg/g ve 48.89 mg/g ham özüt) verildiğinde, yüksek doz özüt alımının sağlıklı yaşlılarda çalışma belleğini ve ruh halini geliştirdiği ve Gotu kola'nın böylece bilişsel işlevi geliştirebileceği gösterilmiştir (52). Gotu kola'nın merkezi sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkilerini araştırmak için farelerle yapılan bir çalışmada, 14 gün boyunca 200 mg/kg'lık bir dozda sulu Gotu kola özütünün, öğrenme ve hafızada gelişmeyi sağladığı gösterilmiştir (53). Farelerle yapılan başka bir çalışmada, 15 gün boyunca 200 mg/kg, 500 mg/kg, 700 mg/kg ve 1000 mg/kg sulu C. asiatica özütü verilen 3 aylık farelerdeki nootropik aktivite değerlendirilmiş ve Gotu kola'nın nöronların morfolojisini etkileyerek öğrenme yeteneği ile beyin fonksiyonunu geliştirdiği bildirilmiştir (54).

Sonuç olarak, bazı çalışmalar Gotu kola'nın uyanıklık, ruh hali, öğrenme yeteneği ve çalışma hafızası gibi bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermekle birlikte bu etkiler bitkinin asiaticoside ve madecassoside gibi fitokimyasallarına bağlanmaktadır. Ancak bazı çalışmalar gotu kola ile bilişsel işlevler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bu konuyla ilgili bilimsel görüşler hala belirsizdir ve daha fazla araştırma gerektirmektedir.

**Adaçayı:** Salvia (sage) cinsinin çeşitli türleri, geleneksel tıp uygulamalarında, beyin fonksiyonlarını geliştirmek için kullanılmıştır. Biliş üzerindeki etkilerini inceleyen klinik araştırmalarda en sık kullanılan Salvia türleri Salvia officinalis (S. officinalis) (adaçayı) ve Salvia lavandulifolia'dır (S. lavandulaefolia) (İspanyol adaçayı). S. officinalis, Akdeniz bölgesine özgü çok yıllık bir bitkidir ve yaprak kısmı, Mısır, Yunan ve Roma'da ilaç olarak antik çağlardan beri kullanılmaktadır. Salvia lavandulaefolia ise İspanya ve güney Fransa'ya özgüdür. S. officinalis geleneksel olarak antispazmodik, antiseptik, antihidrotik olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda adaçayı, kolinerjik özelliklerinden dolayı sıkça incelenmektedir (55). Adaçayı özlerinde bulunan terpenoidler, Alzheimer hastalığı gibi demans ile ilgili durumlar da dahil olmak üzere sağlık ve hastalık koşullarında bilişsel performanstaki gelişmelerle ilişkili olan kolinesteraz inhibe edici özelliğe sahiptir (56). Sağlıklı yetişkinlere, 7 gün arayla iki kez adaçayı verildiğinde, ikincil hafızada ve dikkat performansında bir artış olduğu bildirilmiştir (57). Randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çapraz bir çalışmada, adaçayı alımının, sağlıklı genç bireylerde kelime hatırlama hızını ve hafıza hızını da arttırdığı görülmüştür (58). Sağlıklı yaşlı yetişkinlerde yapılan başka bir çalışmada, 333 mg adaçayı özü verilmesinin bireylerde ikincil bellekte önemli bir iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (58). Hafif-orta derecede Alzheimer hastalığı olan bireylerle yapılan bir çalışmada, 4 aydan uzun süreli adaçayı alımı ile Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (ADAS-cog) ve Klinik Demans Derecelendirmesi (CDR) ölçeğindeki puanların önemli ölçüde iyileştiği ve adaçayı esansiyel yağının Alzheimer hastası bireylerde ajitasyonu azalttığı bulunmuştur (59). Yakın zamanda, çeşitli Salvia türlerinin, demans da dahil olmak üzere, bilişsel işlevi geliştirme potansiyeline ilişkin yayınlanan bir sistematik derlemede, S. officinalis ve S. lavandulaefolia'nın her ikisinin de bilişsel işlevi ve uyanıklığı geliştirdiği saptanmıştır (60).

Perry ve ark., (61) Alzheimer hastalığı olan bireylere 6 hafta boyunca günde 1 kez 50 µl *S. lavandulaefolia* 50 µl ayçiçek yağı içeren kapsülleri verdiklerinde, takviye alımının nöropsikiyatrik semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve temel ölçümlere göre dikkatte bir gelişme ile sonuçlandığını göstermişlerdir.

Özetle, *Salvia* cinsinin bilişsel sağlık üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar ve doğal çalışmalar, adaçayı ekstraktlarının içerdiği terpenoidlerin, özellikle kolinesteraz inhibitör özellikleri sayesinde bilişsel performansı artırabildiğini göstermektedir. Bu etkilerin hafıza, dikkat ve kelime hatırlama hızı gibi önemli bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkisi olabilir. Adaçayı, yaşlanan nüfus için önemli bir bilişsel sağlık desteği potansiyeline sahiptir.

**Nane:** *Nane*, *Mentha spicata* (*M. spicata*) Lamiaceae familyasından, rutin beslenme örüntülerinde bir lezzet bileşeni olarak sıkça tüketilen bir başka nootropiktir. Ayrıca şampuan, sabun ve diş macunu gibi kozmetik ürünlerinde de kullanılmaktadır. Nane geleneksel olarak gastrointestinal semptomları, solunum problemleri, saç kepeği tedavisinde ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (62). Nane, bilişsel işlevi iyileştirme yeteneği açısından son zamanlarda Lamiaceae familyasının diğer üyeleri olan *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis* gibi nootropikler gibi incelenmektedir. Rosmarinik asit, Lamiaceae familyasının bitkilerinde birincil bir fitokimyasal bileşendir ve *M. spicata* gibi *Mentha* türlerinde oldukça yüksek konsantrasyonlar mevcuttur. Rosmarinik asit gibi fitokimyasalların nöroprotektif özelliklerinin, bilişsel işlevi geliştirmede büyük umut vaat ettiği düşünülmektedir (63).

Yapılan bir çalışmada, 50-70 yaş aralığındaki 11 bireye 30 gün boyunca 900 mg nane özütünün verildiği bir çalışmada bireylerin bilgisayarlı bilişsel işlev skorlarında iyileşme olduğunu bildirilmiştir (64). Randomize, plasebo kontrollü, çift kör başka bir çalışmada ise yaşa bağlı hafıza bozukluğu olan sağlıklı yetişkinlerde 90 gün boyunca 600 mg/gün ve 900 mg/gün nane özütü alımı sonucu, çalışma belleği, uzamsal çalışma belleğinin arttığı; 900 mg/gün dozunda uykuya dalma yeteneğinde iyileşme sağladığı görülmüştür (65). Daha önce nane özütü alımı ile gözlenen potansiyel nootropik etkiler, 18-50 yaş aralığındaki 142 sağlıklı bireyde, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel bir tasarımda ayrıca araştırılmıştır. Yazarlar, 900 mg nane özütü ile kronik takviyenin genç, aktif bir popülasyonda bilişsel performansı artırabileceğini ifade etmişlerdir (66).

Bu sonuçlar nanenin nootropik potansiyele sahip olabileceği fikrini desteklemektedir. Ancak bu konu ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Özellikle, yaşlanan bir popülasyonun bilişsel sağlığını destekleme potansiyeli, bu bitkinin daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir.

**Flavonoidler:** Antosiyaninler, flavanonlar, flavonlar ve flavan-3-oller, fenolik yapıya sahip olan ve çoğunlukla çilek, turuncgiller, fındık, çikolata ve kırmızı şarap gibi bitki kaynaklı ürünlerde bulunan flavonoid moleküllerdir (67). Flavonoidler, çeşitli temel hücre sinyal yollarında antioksidan, antiinflamatuvar ve spesifik modülatör aktiviteler dahil olmak üzere pek çok aktiviteye sahiptirler. Flavonoidlerin algısal ve motor işlevler üzerindeki potansiyel etkilerine dair, 20 yıllık bir boylamsal takibi içeren 49.281 erkek ve 80.336 kadından oluşan geniş örneklemli bir

kohortta, özellikle erkeklerde, diyetle alınan flavonoidlerin tüketimi ile Parkinson hastalığı riskinin azalması arasında potansiyel bir bağlantı olduğu bulunmuştur (68). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, *Persicaria minor*'dan (*P. Minor* (Huds.) Opiz) fenolik bileşiklerle zenginleştirilmiş bir özütün, hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda görsel hafızayı ve ruh halini iyileştirme kapasitesi olduğu gözlenmiştir (69). 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada ise, 12 hafta boyunca 400 mg üzüm çekirdeği polifenol özütü alımının, psikomotor becerileri geliştirdiği bulunmuştur (70). Benzer şekilde, D-kafur ile kombine edilmiş *Crataegus berry* özü alımının, görsel-motor koordinasyonu ve görsel kısa süreli hafızayı iyileştirdiği bildirilmiştir (71). Başka bir tek kör, randomize, çapraz tasarımlı çalışmada, 500 mL flavonon açısından zengin portakal suyu tüketiminin, sağlıklı genç yetişkinlerde psikomotor işlemeyi iyileştirdiği saptanmıştır (72). Bu konu ile ilgili yayınlanmış bir sistematik derlemede, flavonoidlerin algısal ve motor fonksiyonlar üzerindeki ana etkilerinin, bu bileşiklerin akut alımı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (73). Öte yandan, sağlıklı genç yetişkinlerde üzüm suyu (230 mL mor üzüm suyunun akut alımı) tüketiminin incelendiği bir çalışmada, hafızada, reaksiyon sürelerinde ve sakinlik derecelerinde önemli gelişmeler sağladığı saptanmıştır (74). Yapılan bir çalışmada, Sibirya ve kuzeydoğu Asya'ya özgü daha az bilinen bir meyve olan haskaptandan (*Lonicera caerulea* L.) elde edilen antosiyanin bakımından zengin özüt alımının, vazodilatör etkisine bağlı olarak yaşlı bireylerde epizodik hafızayı iyileştirdiği gösterilmiştir (75). Traupe ve ark.'nın (76) çalışmasında, genel anestezi öncesi 14 gün içinde tüketilen yaban mersini suyunun (500 mL/gün), ameliyat sonrası dönemde de nöroprotektif etki göstererek, sözel bellekte, seçici ve bölünmüş karakteristik anestezi kaynaklı kısa süreli bozulmalara karşı koruma sağladığı belirtilmiş ve yaban mersini suyunun özellikle anestezinin zararlı bilişsel etkilerinin çoğundan muzdariplene olan yaşlı bireyler için umut vadeci bir nootropik olabileceği ifade edilmiştir. Sağlıklı kadınlarda yapılan başka bir çalışmada ise, 50 ila 63 yaş arası kadınlarda tek doz 5.4 g yeşil çay ekstresi (en az %45 epigallocateşin gallat içeren) alınmasından 24 saat sonra okuma süresi performansında artış gözlenmiştir (77). Başka bir çalışmada ise yeşil çay ekstresi içeren peynir altı suyu bazlı bir meşrubat tüketenlerde çalışma belleği işlem hızının arttığı bulunmuştur (78). Park ve ark., (79) çay bitkisi *Camellia sinensis*'ten (L.) (LGNC-07) L-theanine ile birleştirilmiş yeşil çay içeren standart bir özütün, hafızayı ve seçici dikkati geliştirdiğini ve bu duruma gelişmiş bilişsel uyanıklıkla ilişkili olan birçok beyin alanında (temporal, frontal, parietal ve oksipital alanlar) teta dalgalarında bir artışın eşlik ettiğini göstermişlerdir. Postmenopozal kadınlarla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 12 ay boyunca günde iki kez 75 mg resveratrol (12 ay boyunca günde iki kez 75 mg) alımının sözel bellek, sözel hatırlama ve genel bilişsel performansta iyileşmelere yol açtığı bildirilmiştir (80). Sözel bilişe ek olarak, başka bir çalışmada, düzenli resveratrol takviyesi alan postmenopozal kadınlarda serebrovasküler yanıt verilebilirliğin de arttığı saptanmıştır (81).

Bu sonuçlar, flavonoidlerin, nörolojik sağlığı ve bilişsel performansı iyileştirebileceğini ve bu bileşiklerin nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde ve bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu bileşiklerin klinik uygulamalarda kullanım şekilleri başta olmak üzere bu konu ile ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Sarı Kantaron:** Yaygın olarak St. John's wort olarak adlandırılan *Hypericum perforatum* L., sarı çiçekli sert gövdeli, glandüler bir bitkidir. St. John's wort'un geleneksel kullanım alanları arasında doku zedelenmesi, uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete yer almaktadır (82, 83). St. John's wort'un hafıza üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalardan birinde, 20 sağlıklı bireyde 1800 mg'lık yüksek dozda St John's wort özü alımının, sayısal çalışma belleğinin doğruluğu üzerinde orta derecede bozucu bir etki ve resim tanıma hızında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (84). Başka bir çalışmada, 12 sağlıklı deneğin, 14 gün boyunca günde üç kez 255-285 mg St John's wort özü (yaklaşık 900 µg hiperisin içeriği) alması ile kısa süreli hafıza üzerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır (85). Bununla birlikte, 82 sağlıklı gönüllü öğrenci ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada tek doz 250 mg hypericum (0,5 mg hiperisin içerir) alımının, kısa süreli sözel hafıza üzerinde olumlu bir etki gösterdiği bulunmuştur (86). Sağlıklı bireylerde yürütülen başka bir çalışmada, St. John's wort'un çalışma belleği üzerindeki modülatör etkilerine dair anlamlı etki bulunmamış, ancak olumlu kelimeler için bellekte önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (87). St. John's wort'un hafıza üzerindeki nootropik etkisi, sigarayı bırakan gönüllüleri içeren bir çalışmada da test edilmiş ve bireylerde hafıza ile ilgili anlamlı bir etki gözlemlenmemiştir (88).

Güncel literatürde, St. John's wort'un hafıza üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar görülmektedir. Bazı çalışmalar olumlu etkileri vurgularken, diğerleri etkisizliği veya olumsuz etkileri rapor etmektedir. Bu bitkisel nootropiğin bilişsel sağlık üzerindeki etkilerini anlamak önemlidir, ancak sonuçların daha kesin ve tutarlı olabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Kafein:** Kafein, altmıştan fazla bitkide bulunan bir metilksantindir. Kahve ise, *Coffea arabica* L. bitkisinin kavrulmuş çekirdeklerinden hazırlanan demlenmiş bir içecektir ve dünya çapında kafein içeren en popüler içeceklerden biridir (89). Kahveye ek olarak kafein, çay, çikolata ve guarana (Verster ve Koenig) gibi bitki kaynaklı diğer besinlerde de bulunmaktadır (90). Kafein, dünyada insanlar tarafından en çok tüketilen psikostimülan maddedir. Oral kafein alımı, kardiyovasküler sistem üzerinde hızlı pozitif inotropik ve kronotropik etkiler üretirken, artan lokomotor aktivite stimülasyonu ve anksiyojenik benzeri etkilerle birlikte artan kalp atış hızına ve iletkenliğe yol açar (91). Merkezi sinir sisteminde kafein, dopaminerjik ve glutamaterjik fonksiyonların bir aktivatörüdür. Bu etki, kafeinin adenosin A1 ve A2'nin inhibitör reseptörlerindeki antagonistik etkilerinden dolayı gerçekleşir (92). Oral kafein alımından sonra yapılan beyin görüntüleme testlerinde, sol serebellum, putamen, talamus, insula ve sağ birincil motor korteks dahil üzere birçok beyin alanında aktivasyon olduğu gösterilmiştir (93).

Kafeinin dikkat üzerindeki etkileri, doğruluk ve reaksiyon hızı açısından artan davranışsal performansla birlikte geliştirilmiş sürekli görsel seçici dikkat ve hedefe özel dikkati içerir (94). Alkolle kombinasyon halinde, kafeinin dikkat üzerindeki artırıcı etkileri önemli ölçüde azalmakta, hız ve dengede karakteristik bir kayma ortaya çıkmaktadır (95). Buna karşılık, *Alpinia galangal* (L.) Willd. ile birleştirildiğinde, kafeinin dikkat üzerindeki etkileri 3 saatten fazla sürdüğü ve tipik kafein çarpmasının önlenmediği bulunmuştur (96). Orta derecede yüksek dozda kafein

tüketiminin (~ 600 mg) uyanıklık üzerinde olumlu etkileri olduğu ve dikkati geliştirmek için kullanılan yaygın olarak reçete edilen bazı ilaçlar (örn. modafinil ve amfetaminler) kadar etkili olduğu gösterilmiştir (97). Orta düzeyde kafein alımının uyku yoksunluğundan etkilenen askerlerde performansı ve uyanıklığı iyileştirdiği gösterilmiştir (98, 99). Dört saatlik uyku periyotları ile 3 gece sürekli gözetim altında tutulan askerler için, sürekli kafein uygulamasının (800 mg/gün, 200 mg'lık tekrarlanan daha küçük dozlarda) bilişsel ve dikkat fonksiyonlarını önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (98). Başka bir çalışmada ise kafeinin bireylerin hedef belirleme yeteneğini geliştirdiği gözlenmiştir (99). Yaşlı bireylerle yapılan bir çalışmada demans teşhisi için uygulanacak nörolojik testlerden 40 dakika önce 200 mg kafein alan grubun (n=20) plasebo grubuna (n=20) göre daha iyi zihinsel performans sergilediği bulunmuştur (100). Yaşlı kadınlarla 10 yıl takiple yapılan bir çalışmada, kafein tüketimi 260 mg'ın üzerinde olan kadınlarda demans veya bilişsel bozukluk görülme olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (101).

Kafeinin bilişsel işlevler üzerindeki etkileri hakkında yapılan birçok çalışma, genellikle olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir. Özellikle uykusuz kalan bireylerde ve uzun süreli uyanıklık gerektiren durumlarda, kafein tüketiminin performansı artırdığı bulunmuştur. Ancak her madde gibi, kafeinin de bireysel toleransları ve yan etkileri olabilir. Bu nedenle, bireylerin kafein alımını ihtiyaçlarına ve sağlık durumlarına göre aşırıya kaçmadan düzenlemeleri gerektiği unutulmamalıdır.

## 2. Sonuç ve Öneriler

Bu makale, artan küresel yaş ortalamasının neden olduğu yaşa bağlı bilişsel bozuklukların yaygınlığının azaltılmasına potansiyel katkıları olan bitkisel kaynaklı nootropikleri ele almaktadır. Bilişsel bozukluklar, hem bireyler hem de toplumlar için önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Yapılan çalışmalar, bitkisel nootropiklerin bilişsel işlevleri destekleme, nörodejeneratif hastalıklardan koruma ve tedavi etme konusunda umut vaat ettiğini göstermektedir. Ginkgo biloba, Panax quinquefolius, Panax ginseng, Bacopa monnieri ve diğer bitkisel bileşenler, bilişsel işlevlerin desteklenmesinde potansiyel olarak etkili olabilirler. Ancak, bu ürünlerin içeriği genetik, kültürel ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilir, bu nedenle ürünlerin etkinliği ve güvenilirliği için standardizasyon önem taşır.

Geleneksel tıpta kullanılan nootropik bitkiler, sentetik nootropiklerin aksine merkezi sinir sistemindeki nöronların metabolizmasını sinerjistik olarak etkileyebilen ve bilişsel işlevi iyileştirebilen çeşitli fitokimyasal bileşimlere sahiptir. Bu bitkiler genellikle iyi tolere edilir, ancak kullanım öncesi genel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalı ve olası kontrendikasyonlar ve ilaç etkileşimleri hakkında bir doktora danışılmalıdır. Bununla birlikte, önerilen dozlarda kullanıldığında, yan etkiler sentetik olanlara kıyasla nadir ve genellikle hafif olduğundan ciddi komplikasyonlar görülmemektedir. Hamilelik ve emzirme döneminde bu bitki özlerinin kullanımına ilişkin iyi tasarlanmış, randomize, kontrollü çalışmalar yetersizdir ve dikkatli olunması önerilir. Bitki bazlı nootropikler üzerine gelecekteki araştırmalar, daha çeşitli gruplarla çift kör, randomize, çok merkezli klinik çalışmalara odaklanmalıdır (13).

Diyet, ilaç etkileşimleri ve hastalık komorbiditeleri gibi yaşam tarzı faktörlerinin, bitki kaynaklı nootropiklerin

etkinliğini test eden çalışmaların ve klinik çalışmaların sonuçlarını etkileyebileceğini not etmek önemlidir (102). Özellikle yaşlı popülasyonun polifarmasi kullanma olasılığının yüksek olduğu göz önüne alındığında, beyin sağlığı takviyeleri ile diğer ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler mutlaka değerlendirilmelidir (103).

Özetle, bitkisel nootropikler bilişsel sağlık açısından heyecan verici bir potansiyele sahiptir. Ancak bu potansiyelin tam olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bireylerin bu tür ürünleri kullanmadan önce mutlaka sağlık profesyonellerine danışması ve standart, kaliteli ürünleri tercih etmeleri gerekmektedir. Dolayısıyla bunun, yaşlanan nüfusun bilişsel sağlığının desteklenmesinde ve küresel bir sorun olan bilişsel bozukluklar ile mücadelede önemli bir adım olabileceğine inanılmaktadır.

### 3. Alana Katkı

Bu çalışmada, popülerliği gün geçtikçe artan nootropikler arasından, literatürde en çok araştırılan bitkisel nootropiklerin özellikleri ve bilişsel sağlık üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışma, hastalıkların önlenmesi ve sağlığın geliştirilmesi amacıyla globalde besin takviyelerinin kullanımında görülen artışa paralel olarak gençlerden yaşlılara kadar geniş bir yaş aralığında bilişsel sağlığı geliştirmek ve bilişsel fonksiyon kaybını önlemek amacıyla kullanılan bitkisel nootropikler ile ilgili güncel bilimsel bilgilerden oluşan, Türkçe literatürdeki ilk derleme olarak alana katkı sağlayacaktır.

### Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

### Yazarlık Katkısı

**Fikir/Kavram:** KEİ; **Tasarım:** KEİ, FI; **Denetleme:** KEİ, FI; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yok; **Analiz/Yorum:** Yok; **Literatür Taraması:** KEİ, FI; **Makale Yazımı:** KEİ, FI; **Eleştirel İnceleme:** KEİ, FI.

### Kaynaklar

- Chen Y, Demnitz N, Yamamoto S, Yaffe K, Lawlor B, Leroi I. Defining brain health: A concept analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;37(1).
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):227-37.
- Aubé D. Cognitive Health, a New Target for Healthy Aging. 2018. [Updated 2018 June 22; cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.inspq.qc.ca/node/12063>.
- Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*. 2015;36(3):111-21.
- Biggio G, Di Fazio I, Martini C. Cognitive function modulation during aging: A focus on L-alpha-GPE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(7):3015-27.
- Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Life expectancy at birth. 2023 [cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/d90b402d-en/index.html?itemId=/content/component/d90b402d-en#>.

- Onaolapo AY, Obelawo AY, Onaolapo OJ. Brain Ageing, Cognition and Diet: A Review of the Emerging Roles of Food-Based Nootropics in Mitigating Age-related Memory Decline. *Curr Aging Sci*. 2019;12(1):2-14.
- Sergiev PV, Dontsova OA, Berezkin GV. Theories of Aging: An Ever-Evolving Field. *Acta Naturae*. 2015;7(1):9-18.
- Tamer CE, Temel SG, Suna S, Karabacak AO, Ozcan T, Ersan LY, et al. Evaluation of bioaccessibility and functional properties of kombucha beverages fortified with different medicinal plant extracts. *Turk J Agric For*. 2021;45(1):13-32.
- Al Akeel MM, Al Ghamdi WM, Al Habib S, Koshm M, Al Otaibi F. Herbal medicines: Saudi population knowledge, attitude, and practice at a glance. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(5):865-75.
- Giurgea C. [Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology]. *Actual Pharmacol (Paris)*. 1972;25:115-56.
- Malik M, Tlustoš P. Nootropic herbs, shrubs, and trees as potential cognitive enhancers. *Plants (Basel)*. 2023;12(6):1364.
- Suliman NA, Mat Taib CN, Mohd Moklas MA, Adenan MI, Hidayat Baharudin MT, Basir R. Establishing natural nootropics: Recent molecular enhancement influenced by natural nootropic. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:4391375.
- Malik M, Tlustoš P. Nootropics as cognitive enhancers: Types, dosage and side effects of smart drugs. *Nutrients*. 2022;14(16):3367.
- Voronina TA. Cognitive Impairment and Nootropic Drugs: Mechanism of Action and Spectrum of Effects. *Neurochem. J*. 2023;17(2):180-188.
- Fang J, Wang Z, Wang P, Wang M. Extraction, structure and bioactivities of the polysaccharides from Ginkgo biloba: A review. *Int. J. Biol. Macromol*. 2020;162:1897-1905.
- Serrano-García N, Pedraza-Chaverri J, Mares-Sámamo JJ, Orozco-Ibarra M, Cruz-Salgado A, Jiménez-Anguiano A, et al. Antiapoptotic effects of EGb 761. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:495703.
- Wang F, Ye S, Ding Y, Ma Z, Zhao Q, Zang M, Li Y. (2022). Research on structure and antioxidant activity of polysaccharides from Ginkgo biloba leaves. *J. Mol. Struct*. 2022;1252:132185.
- Christen Y. Ginkgo biloba and neurodegenerative disorders. *Front Biosci*. 2004;9:3091-104.
- Taylor JE. [Neuromediator binding to receptors in the rat brain. The effect of chronic administration of Ginkgo biloba extract]. *Presse Med*. 1986;15(31):1491-3.
- DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. (2008). Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;300(19): 2253-62.
- Băjenaru O, Prada G, Antochi F, Jianu C, Tudose C, Cuciureanu A, et al. Effectiveness and safety profile of Ginkgo biloba standardized extract (EGb761®) in patients with amnesic mild cognitive impairment. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2021;20(4): 378-84.
- Stough C, Clarke J, Lloyd J, Nathan PJ. Neuropsychological changes after 30-day Ginkgo biloba administration in healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(2):131-4.
- Dincel D, Aydemir GG, Altınbaşak O, Altınbaşak BB, Mayda PY. (2023). A Review of Medicinal Properties of Ginkgo biloba L. *Journal of Kocaeli Health and Technology University*. 2023;1(1): 1-19.
- Baeg IH, So SH. The world ginseng market and the ginseng (Korea). *J Ginseng Res*. 2013;37(1):1-7.
- Flagg AJ. Traditional and current use of ginseng. *Nurs Clin North Am*;2021;56(1), 109-21.
- Kennedy DO, Scholey AB. Ginseng: potential for the enhancement of cognitive performance and mood. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75(3):687-700.

29. Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, et al. An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15(8):865-8.
30. Hadjiivanova CI, Petkov VV. Effect of Ginkgo biloba extract on beta-adrenergic receptors in different rat brain regions. *Phytother Res*. 2002;16(5):488-90.
31. Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M. Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(3):222-6.
32. Lee Y, Oh S. Administration of red ginseng ameliorates memory decline in aged mice. *J Ginseng Res*. 2015;39(3):250-6.
33. Li WK, Fitzloff JF. HPLC determination of ginsenosides content in ginseng dietary supplements using ultraviolet detection. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. 2002;25(16):2485-500.
34. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, Burdick A, Curry KJ, Buford JP, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12197-202.
35. Scholey A, Ossoukhova A, Owen L, Ibarra A, Pipingas A, He K, et al. Effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) on neurocognitive function: an acute, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212(3):345-56.
36. Chen EYH, Hui CLM. HT1001, A Proprietary North American Ginseng Extract, Improves Working Memory in Schizophrenia: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Phytother Res*. 2012;26(8):1166-72.
37. Kulkarni R, Girish KJ, Kumar A. Nootropic herbs (Medhya Rasayana) in Ayurveda: An update. *Pharmacogn Rev*. 2012;6(12):147-53.
38. Dinh TPA, Thuy LT, Thuy My NT, Nguyen VT, Tram LH, Nguyen TA, et al. (2023). Phenyl glycosides from *Bacopa monnieri* with their antioxidant and anti-inflammatory activities. *Nat. Prod. Res*. 2023:1-6.
39. Anand T NM, Swamy MSL, Khanum F. Antioxidant and DNA damage preventive properties of *Bacopa monniera* (L) wettst. *Free Rad Antiox*. 2011;1(1):84-90.
40. Geetha PS, Kanchana S, Pasupathi E, Murugan M, Rohini C. A review on putative mechanism of action of nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Pharm Innov J*. 2021;11:4-5.
41. Stough C, Lloyd J, Clarke J, Downey LA, Hutchison CW, Rodgers T, et al. The chronic effects of an extract of *Bacopa monniera* (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(4):481-4.
42. Stough C, Downey LA, Lloyd J, Silber B, Redman S, Hutchison C, et al. Examining the Nootropic Effects of a special extract of *Bacopa monniera* on Human Cognitive Functioning: 90 day Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *Phytother Res*. 2008;22(12):1629-34.
43. Benson S, Downey LA, Stough C, Wetherell M, Zangara A, Scholey A. An Acute, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-over Study of 320 mg and 640 mg Doses of *Bacopa monnieri* (CDRI 08) on Multitasking Stress Reactivity and Mood. *Phytother Res*. 2014;28(4):551-9.
44. Morgan A, Stevens J. Does *Bacopa monnieri* improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Altern Complement Med*. 2010;16(7):753-9.
45. Barbhuiya HC, Desai RP, Saxena VS, Pravina K, Wasim P, Geetharani P, et al. Efficacy and tolerability of BacoMind on memory improvement in elderly participants—a double blind placebo controlled study. *J Pharmacol Toxicol*. 2008;3(6):425-34.
46. Calabrese C, Gregory WL, Leo M, Kraemer D, Bone K, Oken B. Effects of a standardized *Bacopa monnieri* extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2008;14(6):707-13.
47. Kumar N, Abichandani LG, Thawani V, Gharpure KJ, Naidu MUR, Ramana GV. Efficacy of standardized extract of *Bacopa monnieri* (Bacognize (R)) on cognitive functions of medical students: a six-week, randomized placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:4103423.
48. Benson S, Downey LA, Stough C, Wetherell M, Zangara A, Scholey A. An acute, double-blind, placebo-controlled cross-over study of 320 mg and 640 mg doses of *Bacopa monnieri* (CDRI 08) on multitasking stress reactivity and mood. *Phytother Res*. 2014;28(4):551-9.
49. Usha P, Wasim P, Joshua J, Geetharani P, Murali B, Mayachari AS, et al. BacoMind®: A cognitive enhancer in children requiring individual education programme. *J Pharmacol Toxicol*. 2008;3(4):302-10.
50. Chandrika UG, Prasad Kumarab PA. Gotu Kola (*Centella asiatica*): Nutritional properties and plausible health benefits. *Adv Food Nutr Res*. 2015;76:125-57.
51. Puttarak P, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Dhippayom T, Kongkaew C, Sruamsiri R, et al. Effects of *Centella asiatica* (L.) Urb. on cognitive function and mood related outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10646.
52. Wattanathorn J, Mator L, Muchimapura S, Tongun T, Pasuriwong O, Piyawatkul N, et al. Positive modulation of cognition and mood in the healthy elderly volunteer following the administration of *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol*. 2008;116(2):325-32.
53. Kumar MHV, Gupta YK. Effect of different extracts of *Centella asiatica* on cognition and markers of oxidative stress in rats. *J Ethnopharmacol*. 2002;79(2):253-60.
54. Rao SB, Chetana M, Devi PU. *Centella asiatica* treatment during postnatal period enhances learning and memory in mice. *Physiol Behav*. 2005;86(4):449-57.
55. Lopresti AL. *Salvia* (Sage): A Review of its potential cognitive-enhancing and protective effects. *Drugs R D*. 2017;17(1):53-64.
56. Miroddi M, Navarra M, Quattropani MC, Calapai F, Gangemi S, Calapai G. Systematic review of clinical trials assessing pharmacological properties of *salvia* species on memory, cognitive impairment and alzheimer's disease. *Cns Neurosci Ther*. 2014;20(6):485-95.
57. Kennedy DO, Dodd FL, Robertson BC, Okello EJ, Reay JL, Scholey AB, et al. Monoterpenoid extract of sage (*Salvia lavandulaefolia*) with cholinesterase inhibiting properties improves cognitive performance and mood in healthy adults. *J Psychopharmacol*. 2011;25(8):1088-100.
58. Tildesley NTJ, Kennedy DO, Perry EK, Ballard CG, Wesnes KA, Scholey AB. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. *Physiol Behav*. 2005;83(5):699-709.
59. Scholey AB, Tildesley NTJ, Ballard CG, Wesnes KA, Tasker A, Perry EK, et al. An extract of *Salvia* (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older volunteers. *Psychopharmacology*. 2008;198(1):127-39.
60. Shinjo N, Green J. Are sage, rosemary and lemon balm effective interventions in dementia? A narrative review of the clinical evidence. *Eur J Integr Med*. 2017;15:83-96.
61. Perry NS, Bollen C, Perry EK, Ballard C. *Salvia* for dementia therapy: review of pharmacological activity and pilot tolerability clinical trial. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75(3):651-9.
62. Ulbricht C, Costa D, Grimes Serrano JM, Guilford J, Isaac R, Seamon E, et al. An evidence-based systematic review of spearmint by the natural standard research collaboration. *J Diet Suppl*. 2010;7(2):179-215.
63. Vladimir-Knezevic S, Blazekovic B, Kindl M, Vlastic J, Lower-Nedza AD, Brantner AH. Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and phytochemical properties of selected medicinal plants of the lamiaceae family. *Molecules*. 2014;19(1):767-82.
64. Nieman KM, Sanoshy KD, Bresciani L, Schild AL, Kelley KM, Lawless AL, et al. Tolerance, bioavailability, and potential cognitive health



- implications of a distinct aqueous spearmint extract. *Funct Foods Health Dis.* 2015;5(5):165-87.
65. Herrlinger KA, Nieman KM, Sanoshy KD, Fonseca BA, Lasrado JA, Schild AL, et al. Spearmint extract improves working memory in men and women with age-associated memory impairment. *J Altern Complement Med.* 2018;24(1):37-47.
66. Falcone PH, Nieman KM, Tribby AC, Vogel RM, Joy JM, Moon JR, et al. The attention-enhancing effects of spearmint extract supplementation in healthy men and women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. *Nutr Res.* 2019;64:24-38.
67. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. *J Nutr Sci.* 2016;5:e47.
68. Gao X, Cassidy A, Schwarzschild MA, Rimm EB, Ascherio A. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78(15):1138-45.
69. Lau H, Shahar S, Mohamad M, Rajab NF, Yahya HM, Din NC, et al. The effects of six months *Pericaria minor* extract supplement among older adults with mild cognitive impairment: a double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):315.
70. Bell L, Whyte AR, Lamport DJ, Spencer JPE, Butler LT, Williams CM. Grape seed polyphenol extract and cognitive function in healthy young adults: a randomised, placebo-controlled, parallel-groups acute-on-chronic trial. *Nutr Neurosci.* 2022;25(1):54-63.
71. Schandry R, Duschek S. The effect of Camphor-Crataegus berry extract combination on blood pressure and mental functions in chronic hypotension - A randomized placebo controlled double blind design. *Phytomedicine.* 2008;15(11):914-22.
72. Lamport DJ, Pal D, Macready AL, Barbosa-Boucas S, Fletcher JM, Williams CM, et al. The effects of flavanone-rich citrus juice on cognitive function and cerebral blood flow: an acute, randomised, placebo-controlled cross-over trial in healthy, young adults. *Br J Nutr.* 2016;116(12):2160-8.
73. Bell L, Lamport DJ, Butler LT, Williams CM. A review of the cognitive effects observed in humans following acute supplementation with flavonoids, and their associated mechanisms of action. *Nutrients.* 2015;7(12):10290-306.
74. Haskell-Ramsay CF, Stuart RC, Okello EJ, Watson AW. Cognitive and mood improvements following acute supplementation with purple grape juice in healthy young adults. *Eur J Nutr.* 2017;56(8):2621-31.
75. Bell L, Williams CM. A pilot dose-response study of the acute effects of haskap berry extract (*Lonicera caerulea* L.) on cognition, mood, and blood pressure in older adults. *Eur J Nutr.* 2019;58(8):3325-34.
76. Traupe I, Giacalone M, Agrimi J, Baroncini M, Pome A, Fabiani D, et al. Postoperative cognitive dysfunction and short-term neuroprotection from blueberries: a pilot study. *Minerva Anestesiol.* 2018;84(12):1352-60.
77. Liu Y, Fly AD, Wang Z, Klaunig JE. The effects of green tea extract on working memory in healthy women. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(3):446-50.
78. Schmidt A, Hammann F, Wolnerhanssen B, Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Beglinger C, et al. Green tea extract enhances parieto-frontal connectivity during working memory processing. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(19):3879-88.
79. Park SK, Jung IC, Lee WK, Lee YS, Park HK, Go HJ, et al. A combination of green tea extract and L-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: A double-blind placebo-controlled study. *J Med Food.* 2011;14(4):334-43.
80. Thaug Zaw JJ, Howe PR, Evans HM, Wong RH. Cerebrovascular, cognitive and glycaemic benefits of long-term resveratrol supplementation in postmenopausal women. *Alzheimers Dement.* 2019;15(7):235-6.
81. Evans HM, Howe PRC, Wong RH. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women: A 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients.* 2017;9(1):27.
82. Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A. Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8496-508.
83. Nobakht, S. Z., Akaberi, M., Mohammadpour, A. H., Moghadam, A. T., & Emami, S. A. Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iran J Basic Med Sci.* 2022;25(9):1045-1058.
84. Ellis KA, Stough C, Vitetta L, Heinrich K, Nathan PJ. An investigation into the acute nootropic effects of *Hypericum perforatum* L. (St. John's Wort) in healthy human volunteers. *Behav Pharmacol.* 2001;12(3):173-82.
85. Siepmann M, Krause S, Joraschky P, Muck-Weymann M, Kirch W. The effects of St John's wort extract on heart rate variability, cognitive function and quantitative EEG: A comparison with amitriptyline and placebo in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(3):277-82.
86. Yechiam E, Ben-Eliezer D, Ashby NJS, Bar-Shaked M. The acute effect of *Hypericum perforatum* on short-term memory in healthy adults. *Psychopharmacology.* 2019;236(2):613-23.
87. Warren MB, Cowen PJ, Harmer CJ. Subchronic treatment with St John's wort produces a positive shift in emotional processing in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2019;33(2):194-201.
88. Camfield DA, Scholey AB, Pipingas A, Silberstein RB, Kure C, Zangara A, et al. The neurocognitive effects of *Hypericum perforatum* Special Extract (Ze 117) during smoking cessation. *Phytother Res.* 2013;27(11):1605-13.
89. Osz, B. E., Jitca, G., Stefanescu, R. E., Puscas, A., Tero-Vescan, A., & Vari, C. E. Caffeine and Its Antioxidant Properties-It Is All about Dose and Source. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):1034.
90. Verster JC, Koenig J. Caffeine intake and its sources: A review of national representative studies. *Crit Rev Food Sci.* 2018;58(8):1250-9.
91. Cappelletti S, Daria P, Sani G, Aromatario M. Caffeine: Cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(1):71-88.
92. Pinheiro, B. G., Luz, D. A., Cartagenes, S. C., Fernandes, L. M. P., Farias, S. V., Kobayashi, N. H. C., Fontes-Junior, E. A., Ferreira, S. G., Cunha, R. A., Prediger, R. D., & Maia, C. The role of the adenosine system on emotional and cognitive disturbances induced by ethanol binge drinking in the immature brain and the beneficial effects of caffeine. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(11).
93. Park CA, Kang CK, Son YD, Choi EJ, Kim SH, Oh ST, et al. The effects of caffeine ingestion on cortical areas: Functional imaging study. *Magn Reson Imaging.* 2014;32(4):366-71.
94. Kanchanatawan B, Tangwongchai S, Sughondhabhirom A, Suppavitiporn S, Hemrunrojn S, Carvalho AF, et al. Add-on treatment with curcumin has antidepressant effects in Thai patients with major depression: Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neurotox Res.* 2018;33(3):621-33.
95. Benson S, Tiplady B, Scholey A. Attentional and working memory performance following alcohol and energy drink: A randomised, double-blind, placebo-controlled, factorial design laboratory study. *PloS One.* 2019;14(1):e0209239.
96. Srivastava S, Mennemeier M, Pimple S. Effect of *Alpinia galanga* on mental alertness and sustained attention with or without caffeine: A randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(8):631-9.
97. Wesensten NJ, Belenky G, Kautz MA, Thorne DR, Reichardt RM, Balkin TJ. Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: Modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology.* 2002;159(3):238-47.
98. Kamimori GH, McLellan TM, Tate CM, Voss DM, Niro P, Lieberman HR. Caffeine improves reaction time, vigilance and logical reasoning during extended periods with restricted opportunities for sleep. *Psychopharmacology.* 2015;232(12):2031-42.

- 99.** Tikuisis P, Keefe AA, McLellan TM, Kamimori G. Caffeine restores engagement speed but not shooting precision following 22 h of active wakefulness. *Aviat Space Environ Med.* 2004;75(9):771-6.
- 100.** Walters ER, Lesk VE. Time of day and caffeine influence some neuropsychological tests in the elderly. *Psychol Assessment.* 2015;27(1):161-68.
- 101.** Driscoll I, Shumaker SA, Snively BM, et al. Relationships between caffeine intake and risk for probable dementia or global cognitive impairment: The women's health initiative memory study. *J Gerontol a-Biol* 2016;71(12):1596-602.
- 102.** Lorca C, Mulet M, Arevalo-Caro C, Sanchez MA, Perez A, Perrino M, et al. Plant-derived nootropics and human cognition: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022:1-25.
- 103.** Sprouse AA, van Breemen RB. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. *Drug Metab Dispos.* 2015;44(2):162-71.