

KOKU VE SAĞLIK

Editörler
Mine KOÇYİĞİT
Yusuf Kenan HASPOLAT



KOKU VE SAĞLIK

Mine KOÇYİĞİT
Yusuf Kenan HASPOLAT

© Orient Yayınları. Bu kitabın tüm hakları saklıdır. Yayın Hakları Editörler ve Orient Yayınları'na aittir. Kitabın hiçbir bölümü yayıncının izni olmadan fotokopi ve bilgisayar ortamında yeniden üretilemez, çoğaltılamaz ve yayınlanamaz.

KOKU VE SAĞLIK

Editörler

Mine KOÇYİĞİT

Yusuf Kenan HASPOLAT

Orient Yayınları: 374

2025

Genel Yayın Yönetmeni: Serhat Buhari BAYTEKİN

Genel Koordinatör: Üzeyir TEKİN

İç ve Kapak Tasarım: Toprak GÜNDOĞDU

Orient Yayınları

Sertifika No: 17590

Cevizlidere Mahallesi, 1245. Sokak, 8/A

Çankaya/ANKARA

www.orientyayinlari.com

KÜTÜPHANE KARTI

KOÇYİĞİT, Mine; HASPOLAT, Yusuf Kenan

KOKU VE SAĞLIK

16x24 cm

259 sayfa, kaynakça var.

e-ISBN: 978-625-8688-08-5

1. Olfaktör Sistem, 2. Koku Bozuklukları, 3. Nörolojik Hastalıklar

Orient Yayınları Kadim Yayın Grubu'nun bir markası olup Enderun Ltd. Şti.'ye aittir. Makalelerin bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

KOKU VE SAĞLIK

Mine KOÇYİĞİT
Yusuf Kenan HASPOLAT



KATKIDA BULUNANLAR

<p>Prof. Dr. Şevket ALP Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Mimarlık ve Tasarım Fakültesi Peyzaj Mimarlığı Bölümü</p>	<p>Dr. Öğr. Üyesi Gözde HASBAL ÇELİKOK İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı</p>
<p>Bio. Nurgizem KAYNARCA İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Yüksek Lisans Programı</p>	<p>Prof. Dr. Şükran KÜLTÜR İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı</p>
<p>Dr. Öğr. Üyesi Miraç EKİCİ İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı</p>	<p>Araş. Gör. Ayşenur ÖLMEZ İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Programı</p>
<p>Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Onur TUNCAY İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı</p>	<p>Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Büşra ERARSLAN Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı</p>
<p>Prof. Dr. M. Zeki HAZNEDAROĞLU İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı</p>	<p>Muzaffer BAYRAM Yüksek Peyzaj Mimari Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Peyzaj Mimarlığı Doktora Programı</p>

<p>Dr. Öğr. Üyesi Damla İŞMAN HAZNEDAROĞLU Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Psikiyatri Bölümü</p>	<p>Prof. Dr. Nihal DOĞRUÖZ GÜNGÖR İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı</p>
<p>Dr. Öğr. Üyesi Elif Özlem ARSLAN AYDOĞDU İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı</p>	<p>Dr. Muhammed KOÇINKAĞ Aile Hekimi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Anabilim Dalı (Disiplinlerarası), Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp</p>
<p>Prof. Dr. Emine AKALIN İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı</p>	<p>Ecz. Veziri GÜNEŞ KOÇINKAĞ Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Bölümü</p>
<p>Doç. Dr. Nazmiye Özlem ŞANLI İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı</p>	<p>Araş. Gör. Dilan AKHAN İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Atom ve Molekül Fiziği Anabilim Dalı</p>
<p>Prof. Dr. Serda KECEL GÜNDÜZ İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Atom ve Molekül Fiziği Anabilim Dalı</p>	<p>Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ KAYIRAN Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı</p>
<p>Doç. Dr. Umay Merve GÜVEN BÖLGEN Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı</p>	<p>Araş. Gör. Fatma SARI İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Botanik Doktora Programı</p>

İÇİNDEKİLER

KOKUNUN İZİNDE: DUYUSAL ALGININ SAĞLIK VE MEKÂNLA BULUŞMASI	1
ŞEVKET ALP	
OLFAKTÖR SİNYAL TRANSDÜKSİYONU VE FONKSİYONEL ETKİLERİ.....	8
NURGİZEM KAYNARCA GOZDE HASBAL CELİKOK	
AĞAÇ VE REÇİNE KOKULARI: SEDİR, GÜNLÜK, SAKIZ	18
AYŞENUR ÖLMEZ ŞÜKRAN KÜLTÜR	
DİKKAT VE ODAKLANMA İÇİN KOKULAR	26
M. ZEKİ HAZNEDAROĞLU DAMLA İŞMAN HAZNEDAROĞLU	
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE BİLİŞSEL SÜREÇLER ÜZERİNE FİTOTERAPÖTİK ETKİLER: LAVANDULA ANGUSTİFOLİA, MELİSSA OFFİCİNALİS VE SALVİA ROSMARİNUS.....	40
MİRAÇ EKİCİ HÜSEYİN ONUR TUNCAY	
NARENCİYE KOKUSU VE CİTRUS TÜRLERİ	58
ZEYNEP BÜŞRA ERARSLAN	
DOĞA, KOKU VE GÜZELLİK: BİTKİSEL KOKULARLA CİLT SAĞLIĞINA BÜTÜNSSEL BİR YAKLAŞIM	71
ŞEVKET ALP MUZAFFER BAYRAM	
CİLT SAĞLIĞI VE GÜZELLİK: GÜL, HELICHRYSUM, ÇAY AĞACI YAĞI	107
NİHAL DOĞRUÖZ GÜNGÖR	
ANTİMİKROBİYAL VE ANTİVİRAL ETKİLER: BİTKİSEL UÇUCU YAĞLARIN BİLİMSEL KANITLARI.....	123
ELİF ÖZLEM ARSLAN AYDOĞDU	

AROMATİK BİTKİLERDE SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK: EKOLOJİK BASKILAR, ETİK ÜRETİM VE TEKNOLOJİK YENİLİKLER.....	136
EMİNE AKALIN	
UÇUCU YAĞ-CİLT MİKROBİYOTASI ETKİLEŞİMİNİN İNCELENMESİ: METODOLOJİLER VE GÜVENLİK STANDARTLARI.....	162
ELİF ÖZLEM ARSLAN AYDOĞDU NİHAL DOĞRUÖZ GÜNGÖR	
KOKU VE YAPAY ZEKA: ELEKTRONİK BURUNLAR	181
MUHAMMED KOÇINKAĞ VEZİRİ GÜNEŞ KOÇINKAĞ	
MİKROBİYAL BİYOTEKNOLOJİ İLE AROMATİK BİLEŞİK ÜRETİMİ	191
NAZMIYE ÖZLEM ŞANLI	
KOKU MOLEKÜLLERİNİN ANALİZİ İÇİN MODERN YÖNTEMLER	210
DİLAN AKHAN SERDA KECEL GÜNDÜZ	
ÇİÇEKLERDEN GELEN KOKULAR: GÜL, YASEMİN, LAVANTA VE SAĞLIK ETKİLERİ	218
UMAY MERVE GÜVEN BÖLGEN SERPİL DEMİRCİ KAYIRAN	
DENGE VE YENİLENME KOKULARI: ÇUHA ÇİÇEĞİ & HODAN	230
FATMA SARI	
MOLEKÜLER BİR KOKU OLARAK SİTRAL: LİTSEA CUBEBA UÇUCU YAĞININ BİYOKİMYASAL VE FARMAKOLOJİK PROFİLİ.....	239
FATMA SARI	

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VE BİLİŞSEL SÜREÇLER ÜZERİNE FİTOTERAPÖTİK ETKİLER: *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis* ve *Salvia rosmarinus*

MİRAC EKİCİ*
HÜSEYİN ONUR TUNCAY**

Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar, anksiyete bozuklukları ve bilişsel işlev bozuklukları, çağdaş toplumların karşı karşıya olduğu majör halk sağlığı problemleri arasında yer almaktadır. Dünya genelinde yaşlanan nüfus profili ve değişen yaşam koşulları, bu hastalıkların prevalansında belirgin bir artışa yol açmaktadır. Sentetik farmakolojik ajanların tedavide önemli başarılar sağlamasına karşın, bu ilaçların kullanımına eşlik eden advers etkiler, ilaç etkileşimleri ve kronik kullanıma bağlı potansiyel riskler hem klinisyenleri hem de hastaları tamamlayıcı tedavi seçenekleri arayışına yönlendirmiştir. Bu bağlamda, uzun süredir geleneksel tıp sistemlerinde kullanılan ve güvenlik profillerinin görece daha iyi olduğu düşünülen bitkisel kökenli bileşikler, bilim insanlarının dikkatini çekmektedir (1).

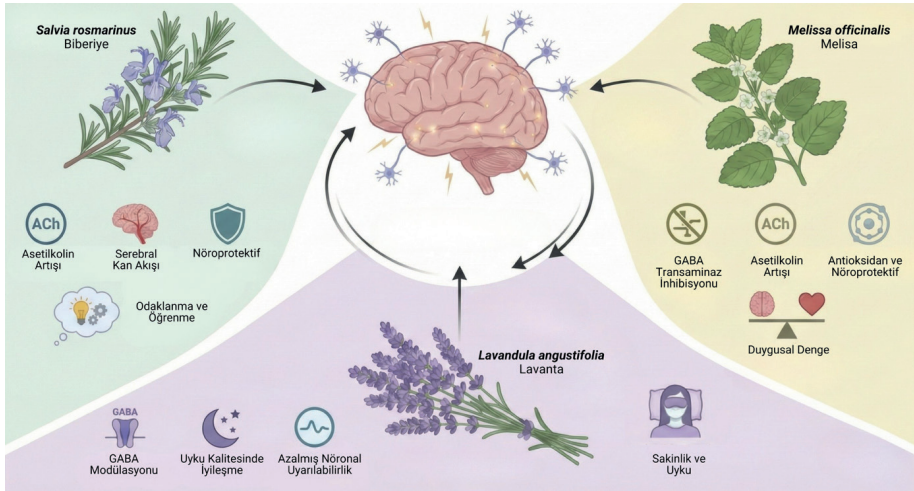
Özellikle son yıllarda, fitoterapötik ajanların nöroprotektif, anksiyolitik ve bilişsel fonksiyonları destekleyici etkileri üzerine artan sayıda prelinik ve klinik çalışma yürütülmekte ve bu doğal kaynaklar, konvansiyonel tedavilere tamamlayıcı olarak entegre edilebilecek güvenli ve etkili seçenekler olarak araştırılmaktadır. Kennedy ve Wightman (2), sistematik derleme çalışmasında *Salvia rosmarinus* Spenn. (Biberiye) ve *Melissa officinalis* L. (Melisa) türlerinin kognitif performans üzerinde anlamlı iyileştirici etkiler gösterdiğini ve bu etkilerin hem klinik hem de prelinik araştırma bulgularıyla desteklendiğini bildirmiştir. *Lavandula angustifolia* Mill. (Lavanta) etnofarmakolojik kullanımda sedatif ve anksiyolitik özellikleriyle karakterize edilmekle birlikte, son dönem çalışmalar bu türün esansiyel yağının kognitif performans parametreleri üzerinde de pozitif modülatör etkiler sergilediğini ortaya koymuştur (3).

* mirac.ekici@istun.edu.tr

** onur.tuncay@istanbul.edu.tr

Bu üç bitki, Akdeniz bölgesine özgü aromatik bitkiler olup, uçucu yağları ve polifenolik bileşikleri sayesinde güçlü biyolojik aktivite göstermektedir. Lamiaceae familyasına ait olan bu bitkiler, yüzyıllardır Akdeniz havzası kültürlerinde hem mutfakta baharat olarak hem de tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (4). Antik Yunan ve Roma medeniyetlerinde hafıza güçlendirici, sakinleştirici ve zihin açıcı özellikleri ile bilinen bu bitkiler, günümüzde modern bilimin ışığında yeniden keşfedilmektedir (5).

Son yirmi yılda, lavanta, melisa ve biberiye gibi aromatik bitkilerin sinir sistemi üzerindeki etkileri konusunda yapılan bilimsel çalışmalar önemli ölçüde artmış ve bu bitkilerin etki mekanizmaları aydınlatılmaya başlanmıştır (2,3). Şekil 1'de bu bitkilerin santral sinir sistemi üzerine genel etki mekanizmaları verilmiştir. Modern araştırma yöntemleri, özellikle fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalografi gibi nörogörüntüleme teknikleri, elektrofizyolojik ölçümler ve biyokimyasal analizler sayesinde, bu bitkilerin beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerini objektif ve ölçülebilir şekilde değerlendirme imkânı sağlamıştır. Bu teknolojik gelişmeler, geleneksel kullanımların bilimsel temellerinin anlaşılmasına ve klinik uygulamalara entegrasyonuna olanak tanımıştır (6).



Şekil 1. Santral Sinir Sistemi ve Bilişsel Süreçler Üzerine Fitoterapötik Etkiler

Günümüzde, bu bitkilerin uçucu yağlarının olfaktör yolla beyin fonksiyonlarını nasıl etkilediği, kan-beyin bariyerini geçerek hangi nörotransmitter sistemler üzerinde etkili olduğu ve hangi beyin bölgelerinde aktivite değişikliklerine yol açtığı detaylı olarak araştırılmaktadır. Özellikle GABAerjik, kolinerjik ve serotonerjik sistemler üzerindeki etkileri, asetilkolinesteraz inhibisyonu ve antioksidan etkileri bilimsel olarak belgelenmeye başlanmıştır (2,3,5,6). Bu çalışmada *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis* ve *Salvia rosmarinus* bitkilerinin sinir sistemi üzerindeki etki mekanizmaları ve terapötik potansiyelleri güncel literatür ışığında detaylı olarak ele alınmaktadır.

Salvia rosmarinus (Biberiye)

Salvia rosmarinus, Lamiaceae familyasından çok yıllık, aromatik bir bitkidir ve Akdeniz bölgesinin karakteristik bitkilerinden biridir (7). İğne şeklindeki yaprakları ve mavi-mor çiçekleri ile tanınan bitki hem mutfakta baharat olarak hem de tıbbi amaçlarla geniş bir kullanım alanına sahiptir (8). Biberiyenin kimyasal kompozisyonu oldukça zengindir ve başlıca aktif bileşenleri arasında rosmarinik asit, karnosik asit, karnozol, 1,8-sineol, kamfor ve çeşitli pinen türevleri bulunmaktadır (9). Rosmarinik asit, güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip bir polifenolik bileşiktir ve biberiyenin terapötik etkilerinin önemli bir kısmından sorumludur (10). Karnosik asit ve karnozol maddeleri ise özellikle nöroprotektif etkileri ile dikkat çekmektedir (11). Uçucu yağında bulunan 1,8-sineol, kan-beyin bariyerini geçebilen ve doğrudan santral sinir sistemini etkileyen bir monoterpen bileşiğidir (12).

Biberiyenin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri, özellikle hafıza ve öğrenme süreçleri açısından oldukça dikkat çekicidir. Bitkinin kolinerjik sistem üzerindeki etkileri, bu alandaki en önemli mekanizmalardan birini oluşturmaktadır. Biberiye ekstraktları ve uçucu yağı, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek sinaptik aralıkta asetilkolin düzeyini artırmaktadır (13). Asetilkolin, öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik rol oynayan bir nörotransmitterdir ve düzeyinin artması, bilişsel performansın iyileşmesi ile doğrudan ilişkilidir. Bu mekanizma, Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan donepezil ve rivastigmin gibi ilaçların çalışma prensibi ile benzerlik göstermektedir (14).

Dikkat ve konsantrasyon açısından da biberiyenin etkileri oldukça önemlidir. Biberiye uçucu yağının inhalasyonu, serebral kan akışını artırarak beyin dokusuna daha fazla oksijen ve besin maddesi ulaşmasını sağlar (15). Bu etki, özellikle mental yorgunluk durumlarında dikkat ve konsantrasyonun güçlendirilmesinde faydalıdır. Nörogörüntüleme çalışmaları, biberiye aromaterapi uygulaması sonrası frontal korteks ve hipokampus bölgelerinde kan akışının arttığını göstermiştir (16). Bu bölgeler, dikkat, çalışma hafızası ve bilgi işleme süreçlerinde kritik rol oynamaktadır.

Biberiyenin nöroprotektif mekanizmaları, çoklu yollar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Antioksidan aktivite, bu mekanizmaların en önemlilerinden biridir. Karnosik asit ve karnozol, reaktif oksijen türlerini nötralize ederek oksidatif stresi azaltır (11). Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır ve nöronal hasara yol açmaktadır (17). Biberiyenin içinde bulunan antioksidan bileşenler, bu hasarı önleyerek nöronları korumaktadır (11).

Anti-inflamatuar etki, biberiyenin bir diğer önemli nöroprotektif mekanizmasıdır. Kronik nöroinflamasyon, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların ortak bir özelliğidir (18). Biberiye ekstraktları, NF-κB sinyal yolağını inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Bu etki, nöroinflamasyonun kontrol altına alınmasına ve nöronal hasarın önlenmesine katkıda bulunur (19).

Mitokondriler, hücrelerin enerji santralleri olarak bilinir ve özellikle yüksek enerji ihtiyacı olan nöronlar için kritik öneme sahiptir. Mitokondriyal koruma, biberiyenin nöroprotektif etkilerinin bir diğer boyutudur. Karnosik asit, mitokondriyal membran bütünlüğünü koruyarak ve mitokondriyal disfonksiyonu önleyerek nöronal enerji metabolizmasını destekler (11). Ayrıca, biberiye bileşenleri anti-apoptotik etki göstererek programlanmış hücre ölümünü önler ve nöronal sağkalımı artırır (20).

Moss ve arkadaşları (21), *Salvia rosmarinus* ve *Lavandula angustifolia* uçucu yağlarının sağlıklı yetişkinlerde bilişsel performans ve duygu durum üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Çalışmaya 144 katılımcı dahil edilmiştir. Sonuçlar, lavanta uçucu yağının çalışma belleği performansında düşüşe ve reaksiyon sürelerinde yavaşlamaya neden olduğunu göstermiştir. Biberiye uçucu yağı ise genel bellek kalitesi ve ikincil bellekte anlamlı iyileşme sağlamıştır. Duygu durum açısından, biberiye grubu daha uyanık hissederken hem biberiye hem de lavanta grupları kontrol grubuna göre daha memnun olduklarını bildirmişlerdir.

Yapılan bir diğer klinik çalışmada, kurutulmuş *Salvia rosmarinus* yaprak tozunun yaşlı bireylerde bilişsel performans üzerindeki akut etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya 28 yaşlı birey (ortalama yaş 75) dahil edilmiştir. Katılımcılar, plasebo ve dört farklı biberiye dozu (750 mg, 1500 mg, 3000 mg ve 6000 mg) aldıktan sonra 1, 2.5, 4 ve 6. saatlerde test edilmişlerdir. Sonuçlar, bellek hızı ölçümlerinde doza bağımlı bir etki göstermiştir. En düşük doz (750 mg) plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı faydalı etki gösterirken ($P = 0,01$), en yüksek doz (6000 mg) anlamlı bozucu etki göstermiştir ($P < 0,01$). Normal mutfak tüketimine en yakın dozun olumlu etkisi, düşük dozların uzun vadeli etkilerinin araştırılmasının değerini ortaya koymaktadır (22).

Adolesan popülasyonda yürütülen bir klinik araştırmada, biberiye uçucu yağının kısa süreli görsel ve sayısal bellek performansı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 13-15 yaş aralığındaki toplam 53 ortaokul öğrencisi dahil edilmiş ve katılımcılar kontrol grubu ile biberiye uçucu yağı spreylenen deney grubu olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. İki grup arasında kısa süreli bellek verimliliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunurken, gruplar içinde cinsiyet farklılıkları gözlenmemiştir. Biberiye uçucu yağı kontrole kıyasla görsel belleği anlamlı şekilde artırmıştır. Biberiye uçucu yağı inhalasyonu ayrıca sayıların ezberlenmesini de artırmıştır (23).

Adolesan yaş grubunda gerçekleştirilen başka bir araştırmada, aromatik uçucu yağların kısa süreli görsel ve sayısal bellek fonksiyonları üzerindeki etkileri sistematik olarak incelenmiştir. Çalışma, 13-17 yaş aralığındaki toplam 79 ortaokul öğrencisinin katılımıyla yürütülmüş ve katılımcılar kontrol grubu, lavanta uçucu yağı uygulanan grup ve biberiye uçucu yağı uygulanan grup olmak üzere üç farklı deney grubuna randomize edilmiştir. Farklı grupların kısa süreli bellek verimliliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Biberiye ve lavanta uçucu yağları kontrole kıyasla görsel belleği anlamlı şekilde artırmıştır. Biberiye uçucu yağı inhalasyonu sayıların ezberlenmesini artırırken, lavanta uçucu yağı inhalasyonu bu süreci zayıflatmıştır (24).

Yapılan bir diğer çalışmada, lavanta, biberiye ve portakal uçucu yağlarının hemodiyaliz hastalarında bellek sorunları (retrospektif ve prospektif bellek) ve ilaç uyumu üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Bu paralel randomize kontrollü çalışmaya, kronik hemodiyaliz uygulanan 86 hasta basit randomizasyon yöntemiyle dört gruba (lavanta, biberiye, portakal ve kontrol) ayrılmıştır. Hemodiyalizden bir saat sonra, beş damla uçucu yağ içeren gazlı bez hastanın burnundan 10 cm uzağa yerleştirilmiş ve hasta 30 dakika boyunca inhale etmiştir. Prospektif bellek sorunları lavanta, biberiye ve portakal gruplarında zaman içinde anlamlı değişiklik göstermezken ($P > 0,05$), kontrol grubunda anlamlı artış göstermiştir ($P = 0,002$). Retrospektif bellek sorunları lavanta ve biberiye gruplarında zaman içinde anlamlı şekilde azalmıştır ($P < 0,05$), ancak portakal ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0,05$) (25).

Üniversite öğrencileri üzerinde yürütülen çift-kör randomize kontrollü bir klinik çalışmada, 68 katılımcıya bir ay boyunca günde iki kez 500 mg biberiye veya plasebo verilmiştir. Pittsburgh Uyku Kalitesi Envanterinin uyku gecikmesi ve uyku süresi bileşenleri hariç, tüm ölçek ve alt ölçek skorları bir ay sonra biberiye grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azalmıştır (26).

Klinik araştırmalardan elde edilen bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde, *Salvia rosmarinus*'un terapötik potansiyeli farklı popülasyonlar ve klinik senaryolar için umut verici uygulamalar sunmaktadır. Alzheimer hastalığı ve diğer demans türlerinde, konvansiyonel farmakolojik tedavilere tamamlayıcı olarak kullanıldığında, hastalığın progresyonunun yavaşlatılması, hafıza kaybının geciktirilmesi ve mevcut bilişsel fonksiyonların korunması açısından destekleyici bir rol üstlenebilir (27). Akademik performans ve yüksek düzeyde mental aktivite gerektiren mesleki ortamlarda, öğrenciler ve profesyoneller için konsantrasyon kapasitesinin artırılması, dikkat süresinin uzatılması ve hafıza performansının güçlendirilmesi amacıyla değerlendirilebilir. Geriatrik popülasyonda ise, yaşlanmayla ilişkili fizyolojik bilişsel gerilemenin önlenmesi veya geciktirilmesi için profilaktik bir yaklaşım olarak düzenli kullanımı söz konusu olabilir (22). Bunlara ek olarak, yoğun mental aktivite sonucu gelişen zihinsel yorgunluk durumlarında ve kronik stres yönetiminde de biberiyenin anksiyolitik ve adaptojenik özellikleri sayesinde faydalı etkiler gösterebileceği düşünülmektedir (28).

***Lavandula angustifolia* (Lavanta)**

Lavandula spp., Lamiaceae familyasından yaklaşık 41 türü içeren bir cinstir ve dünya çapında en popüler aromatik bitkilerden biridir (29,30). En yaygın kullanılan türler arasında *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia* Medik. ve bunların melezi olan *Lavandula × intermedia* Emeric ex Loisel. bulunmaktadır (31). Mor-mavi çiçekleri ve karakteristik hoş kokusu ile tanınan *Lavandula angustifolia* hem süs bitkisi hem de tıbbi bitki olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir. Tıbbi kullanımı açısından *Lavandula angustifolia*'nın en değerli kısmı çiçekleridir. Bu kısımlar, uçucu yağlar, tanenler, fitosteroller ve mineral maddeler bakımından zengindir. Çiçeklerde bulunan uçucu yağ miktarı genellikle %1–3 aralığında değişmektedir (32).

Lavanta uçucu yağının kimyasal kompozisyonu oldukça karmaşıktır ve 100'den fazla bileşen içermektedir. Başlıca aktif bileşenler arasında linalool, linalil asetat, 1,8-sineol, kamfor ve terpinen-4-ol bulunmaktadır (29,32). Linalol ve linalil asetat, lavanta uçucu yağının %25-38'ini oluşturur ve bitkinin anksiyolitik ve sedatif etkilerinden büyük ölçüde sorumludur (33,34)

Lavantanın anksiyolitik ve sedatif etkileri, en iyi bilinen ve en çok araştırılan özellikleri arasındadır. Bu etkiler, öncelikle gamma-aminobütirik asit sistemi üzerinden gerçekleşmektedir. Gama aminobütirik asit (GABA), santral sinir sisteminin en önemli inhibitör nörotransmitteridir ve nöronal eksitabilitiyi azaltarak sakinleştirici etki gösterir (35). Lavantanın aktif bileşenleri, özellikle linalool ve linalil asetat, GABA-A reseptörlerine bağlanarak bu reseptörlerin aktivitesini artırır. Bu mekanizma, benzodiazepin grubu anksiyolitik ilaçların çalışma prensibi ile benzerlik göstermektedir (3,34).

Lavantanın nöromodülatör etkileri, sadece GABA sistemi ile sınırlı değildir (36). Bitki, çeşitli nörotransmitter sistemlerini etkileyen çok yönlü bir aktivite göstermektedir. Serotonerjik sistem üzerindeki etkileri, lavantanın ruh hali düzenleyici özelliklerini açıklamaktadır. Hayvan çalışmaları, lavanta ekstraktının beyin dokusunda serotonin düzeylerini artırdığını ve serotonin reseptörlerini modüle ettiğini göstermiştir. Bu etki, lavantanın hafif depresif semptomlar üzerindeki olumlu etkilerini açıklayabilir (37).

Yapılan çalışmada, lavanta yağının koku yoluyla anksiyete üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla sıçanlar üzerinde açık alan testleri uygulanmıştır. Deneylerde lavanta yağının etkileri, referans anksiyolitik ilaç olan klordiazepoksit (CDP, 10 mg/kg i.p.) ile karşılaştırılmıştır. Sıçanlar, açık alan testinden önce 30 dakika veya 1 saat süreyle 0,1-1,0 ml lavanta yağına maruz bırakılmıştır. Yüksek dozlarda lavanta yağı, CDP'nin oluşturduğu anksiyolitik etkilere benzer davranış değişiklikleri ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, lavanta yağının önceden maruziyetle bile benzer etki oluşturabildiği gözlenmiştir. Ancak yüksek dozlarda hareketsizlik artışı (sedatif etki) de tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, lavanta yağının belirli dozlarda anksiyolitik, yüksek dozlarda ise sedatif etki gösterebildiğini ortaya koymaktadır (38).

Voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları üzerindeki etkileri, lavantanın nöronal eksitabilitiyi azaltma mekanizmalarından bir diğeridir. Bu kanallar, nöronal uyarılma ve nörotransmitter salınımında kritik rol oynar. Lavanta bileşenleri, bu kanalları bloke ederek nöronal aktiviteyi azaltır ve sakinleştirici etki gösterir (34,39).

Yapılan çalışmada, skopolamin (0,7 mg/kg) ile demans modeli oluşturulan erkek Wistar sıçanlarında iki farklı lavanta uçucu yağının nörolojik etkileri araştırılmıştır. 7gün boyunca günlük olarak uygulanan lavanta uçucu yağları, anksiyete benzeri davranışları azaltmış, depresif davranışları baskılamış ve mekânsal bellek performansını iyileştirmiştir (40).

Yapılan bir klinik çalışmada, oral lavanta yağı kapsülü Silexan (80 mg/gün) tedavisinin anksiyete üzerindeki etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Anksiyete bozukluğu tanısı olan 221 yetişkin 10 hafta boyunca izlenmiş ve değerlendirmede

Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAMA) ile Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) kullanılmıştır. Silexan kullanan grupta anksiyete skorlarında %59'a varan belirgin azalma olduğu ve bu iyileşmenin plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (P < 0,01). Ayrıca uyku kalitesinde de daha fazla düzelme gözlenmiştir. Tedaviye yanıt oranı %76,9, tam düzelme oranı ise %60,6 olarak kaydedilmiş ve bu oranlar plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, oral lavanta yağı preparatı Silexan, anksiyete semptomlarını azaltmada etkili ve güvenilir bulunmuştur. Sedatif etki oluşturmaksızın anksiyeteye bağlı uyku bozukluklarını da iyileştirdiği gösterilmiştir (41).

Yapılan bir diğer klinik çalışmada, yaygın anksiyete bozukluğu olan yetişkinlerde oral lavanta yağı kapsülü Silexan'ın etkinliği, yaygın olarak kullanılan bir benzo-diazepin olan lorazepam ile karşılaştırılmıştır. Tedavi 6 hafta sürmüş ve anksiyete şiddeti Hamilton Anksiyete Skalası ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, Silexan'ın anksiyete belirtilerini lorazepam ile benzer düzeyde azalttığı görülmüştür. HAMA toplam puanı her iki grupta da yaklaşık %45 oranında düşmüştür. "Somatik anksiyete" ve "psikişik anksiyete" alt skorlarında da her iki tedavi grubunda benzer iyileşme kaydedilmiştir. Diğer ölçekler ve uyku değerlendirmeleri de iki grup arasında karşılaştırılabilir olumlu sonuçlar göstermiştir. Silexan, yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisinde lorazepam kadar etkili, aynı zamanda daha güvenli ve daha iyi tolere edilen bir fitoterapötik olarak değerlendirilmiştir (42).

Uyku kalitesi üzerindeki etkileri, lavantanın bir diğer önemli terapötik özelliğidir. Bir polisomnografi çalışmasında, lavanta uçucu yağının gece uykusu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. 18–30 yaş arası sağlıklı bireylerde, lavanta kokusuna maruz kalınan gece ile kontrol gecesi karşılaştırılmıştır. Polisomnografi ile uyku evreleri incelenmiş ve sabah öznel değerlendirmeler alınmıştır. Sonuçlar, lavanta kokusunun hem kadın hem erkeklerde derin uyku oranını artırdığını göstermiştir. Katılımcıların ertesi sabah dinçlik hislerinin arttığı da rapor edilmiştir. Kadınlarda ayrıca hafif uyku evresi (evre 2) artmış, REM uykusu ve uykuya daldıktan sonra uyanıklık süresi azalmıştır. Erkeklerde ise bu değişiklikler daha sınırlı ve kısmen ters yönlü olmuştur (43).

Yapılan bir pilot klinik çalışmada, *Lavandula angustifolia* aromaterapisinin uykusuzluk üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma tek kör, randomize ve çapraz tasarımda yürütülmüş; lavanta uçucu yağı aromastream cihazı ile uygulanmış ve kontrol olarak badem yağı kullanılmıştır. Katılımcıların uyku kalitesi PSQI skoru ile değerlendirilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 10 gönüllüde lavanta uygulaması, PSQI skorunda yaklaşık 2,5 puanlık iyileşme sağlamış ve bu iyileşme kontrol uygulamasına göre daha belirgin olmuştur. Etki özellikle kadınlarda, daha genç katılımcılarda ve hafif düzeyde insomnia yaşayanlarda daha güçlü gözlenmiştir (44).

Klinik uygulamalar açısından lavanta, geniş bir endikasyon yelpazesine sahiptir. Jeneralize anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve panik bozukluk gibi anksiyete spektrum bozukluklarında etkili bir doğal tedavi seçeneği olabilir (41). İnsomnia ve uyku kalitesi düşüklüğü gibi uyku problemlerinde, özellikle anksiyete ile ilişkili vakalarda faydalıdır (45). Hafif ve orta şiddette depresif semptomların yönetiminde, tek başına

veya konvansiyonel tedavilerle kombinasyon halinde kullanılabilir ve kronik stres durumlarında, stres yönetimi ve gevşeme için etkili bir araçtır (36). Ayrıca, migren baş ağrılarının profilaktik tedavisinde de kullanım potansiyeli bulunmaktadır (46).

***Melissa officinalis* (Melisa)**

Melissa officinalis, Akdeniz bölgesi ve Batı Asya kökenli olup, günümüzde dünyanın birçok bölgesinde yetiştirilmektedir. Tarih boyunca özellikle Avrupa ve Doğu tıbbında anksiyete, uykusuzluk, sinirsel ajitasyon ve bilişsel zayıflık gibi santral sinir sistemi bozukluklarının tedavisinde kullanılan önemli bir tıbbi bitkidir. Yaprakları ovulduğunda yayılan karakteristik limon kokusu, bitkinin tanınmasını kolaylaştırır (47).

Melissa officinalis üzerine yapılan fitokimyasal araştırmalar, bitkinin özellikle terpenler ile fenolik bileşikler bakımından zengin bir içeriğe sahip olduğunu göstermiştir (48). Bitkinin başlıca aktif bileşenlerini uçucu bileşikler (ör. geranial, neral, citronellal ve geraniol), triterpenler (ör. ursolik asit ve oleanolik asit) ve özellikle rosmarinik asit, kafeik asit türevleri ile luteolin, naringin ve hesperidin gibi flavonoidler oluşturmaktadır. Bu fitokimyasalların bir arada bulunması, bitkinin anti-oksidan, anti-inflamatuar, kolinerjik aktiviteyi düzenleyici ve GABAerjik sistemi destekleyici nörofarmakolojik etkilerine katkıda bulunmaktadır (47,49).

Melisa, hafıza ve dikkat süreçlerini destekleyerek bilişsel fonksiyonları çok yönlü olarak iyileştirir. Kolinerjik aktiviteyi artırma mekanizması, bu etkilerin temelini oluşturur. Yapılan bir *in vitro* çalışmada Rosmarinik asit hem asetilkolinesteraz hem de butirilkolinesteraz enzimlerini inhibe ederek beyin dokusunda asetilkolin düzeylerini artırmıştır (50). Bu etki, özellikle yaşa bağlı bilişsel gerileme ve erken evre demans vakalarında önemli terapötik potansiyel sunmaktadır (51).

Zebra balığı deneysel modelinde yürütülen bir prelinik çalışmada, skopolamin ile indüklenen kognitif bozukluk modeli oluşturulan zebra balıklarına 21 gün süreyle iki farklı dozda (150 ve 300 µL/L) uçucu yağ uygulanmıştır. *Melissa officinalis* uçucu yağı, skopolamin kaynaklı kognitif bozuklukları anlamlı şekilde iyileştirmiş, anksiyete benzeri davranışları azaltmış, beyin asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe etmiş ve oksidatif stres belirteçlerini hafifletmiştir (52).

Melissa officinalis'in nörofarmakolojik profilinin bir diğer önemli boyutunu, anksiyolitik özellikleri ve ruh hali düzenleyici etkileri oluşturmaktadır (47). Bu terapötik etkiler, bitkinin GABAerjik nörotransmisyon sistemi üzerindeki modülatör aktivitesiyle yakından ilişkilidir. *Melissa officinalis*, GABA-transaminaz enzimini inhibe ederek santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olan GABA düzeylerinin artmasını sağladığı rapor edilmiştir. Artan GABA düzeyleri, nöronal uyarılabilirliğin azalması ve inhibitör nörotransmisyonun güçlenmesi yoluyla anksiyolitik, sedatif ve sakinleştirici etkiler ortaya çıkarmıştır (49).

Yapılan bir diğer çalışmada, 25 mg/kg dozunda uygulanan *Melissa officinalis* uçucu yağı, farelerde akut anksiyeteden kaynaklanan motor bozulmayı anlamlı şekilde azaltmış, kas güçsüzlüğü/spazmı belirtilerini iyileştirmiştir. 1 µg/mL'nin

üzerindeki konsantrasyonlarda ileum kontraksiyonlarını inhibe etmiştir. Yağ ve ana bileşeni sitronellal, izole fare atriyumunda hem kontraksiyon sıklığını hem de kuvvetini azaltmıştır. Mekanistik çalışmalar, aktivitenin voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları veya muskarinik reseptörlerin modülasyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Yağ farelerde lokomotor fonksiyonları etkilemezken, sitronellal tek başına kas fonksiyonunda inhibisyona neden olmuştur (53).

Nörogenез ve nöroproteksiyon açısından melisa, önemli potansiyel taşımaktadır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, melisa ekstraktının hipokampal nörogenезi uyardığını göstermiştir. Melisa, beyin kaynaklı nörotrofik faktör ekspresyonunu artırarak nörogenезi desteklediği rapor edilmiştir (54). Ayrıca, melisanın güçlü antioksidan bileşenleri, özellikle rosmarinik asit ve flavonoidlerin, reaktif oksijen türlerini nötralize ederek nöronları oksidatif stres kaynaklı hasardan koruduğu bildirilmiştir (55).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen çift-kör, plasebo kontrollü, randomize çapraz bir klinik çalışmada, 18 katılımcıya 300 mg ve 600 mg dozlarında standartlaştırılmış *Melissa officinalis* ekstraktı veya plasebo tek doz olarak uygulanmış ve laboratuvar ortamında indüklenen psikolojik strese karşı etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, 600 mg dozun stres maruziyeti sonrası subjektif sakinlik algısını anlamlı şekilde artırdığını ve uyarıklık düzeyini azalttığını göstermiştir. 300 mg doz ise matematiksel işlem hızında istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamıştır (56). Çalışmalarda, zihinsel yorgunluk yaşayan bireylerde, *Melissa officinalis* ekstraktının kognitif fonksiyonlara katkı sağladığı ve mental dayanıklılığı güçlendirdiği bildirilmiştir (57).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen randomize, plasebo kontrollü, çift-kör, çapraz tasarımlı bir klinik çalışmada, 600, 1000 ve 1600 mg dozlarında *Melissa officinalis* kuru yaprak preparatının bilişsel performans ve duygudurum üzerindeki akut etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, 1600 mg dozun tüm değerlendirme zaman noktalarında en belirgin etkiyi gösterdiğini, hafıza performansında artış ve subjektif sakinlik algısında belirgin yükselme sağladığını ortaya koymuştur. Buna karşın, daha düşük dozlarda zamanlama gerektiren hafıza görevlerinde performans hızının azaldığı ve kognitif iyileştirici etkinin sınırlı kaldığı gözlemlenmiştir (58).

Yapılan bir diğer klinik çalışma ise *Melissa officinalis* ekstraktının hafif ve orta düzeyde Alzheimer hastalığı olan bireylerdeki etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Dört ay süreyle, üç farklı merkezde gerçekleştirilen bu plasebo kontrollü, paralel gruplu araştırmada, 65–80 yaş aralığında 42 hasta rastgele olarak plasebo ya da günde sabit 60 damla *Melissa officinalis* ekstraktı alacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Değerlendirme ölçütleri olarak Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (ADAS-cog) ve Klinik Demans Değerlendirme Skoru (CDR-SB) kullanılmıştır ve tedavi başlangıcı ile dört ay sonrasındaki değişimler karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda *Melissa officinalis* ekstraktı alan grupta, plasebo grubuna kıyasla bilişsel fonksiyonlarda anlamlı düzeyde iyileşme elde edilmiştir (ADAS-cog: $P = 0,01$; CDR-SB: $P < 0,0001$) (51).

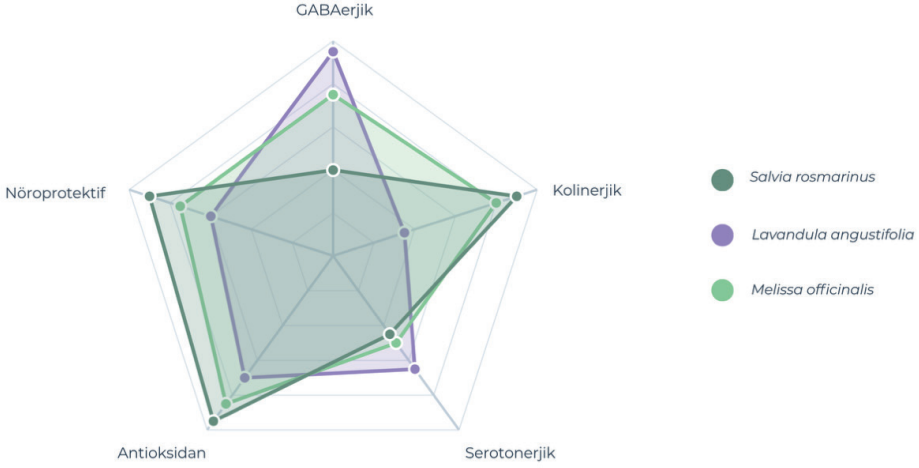
Melissa officinalis'in anksiyete ve uyku bozuklukları üzerindeki terapötik etkilerini değerlendirmek amacıyla 15 günlük, prospektif, açık etiketli bir klinik araştırma yürütülmüştür. Çalışmada, Cyracos® adıyla standardize edilmiş *Melissa officinalis* ekstraktı, hafif-orta düzeyde anksiyete ve uyku bozukluğu yaşayan gönüllülere uygulanmıştır. Klinisyen değerlendirmeleri, tedavi sonunda anksiyete belirtilerinde %18 (P < 0,01) ve anksiyeteye eşlik eden fiziksel ve duygusal semptomlarda %15 (P < 0,01) oranında azalma olduğunu göstermiştir. İnsomnia sorunlarında ise %42 oranında (P < 0,01) belirgin iyileşme kaydedilmiştir (59).

Valeriana officinalis L. ve *Melissa officinalis* kombinasyonunun hafif düzeyde uyku bozuklukları üzerindeki etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir klinik çalışmada, kombinasyonun yüksek oranda iyi tolere edildiği tespit edilmiştir (tedavi grubunda %93, plasebo grubunda %91). Yan etki sıklığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş (kombinasyon %29, plasebo %28) ve ciddi yan etki bildirilmemiştir. Laboratuvar parametreleri ve fiziksel muayene bulgularında belirgin değişiklik gözlenmezken, uyku kalitesinde tedavi grubunda %33 oranında iyileşme sağlanmış ve bu artış plaseboya (%9) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P = 0,04) (60).

Klinik uygulamalar açısından değerlendirildiğinde, *Melissa officinalis* çeşitli nöropsikiyatrik ve bilişsel durumlarda terapötik potansiyel sunmaktadır. Hafif bilişsel bozukluk ve erken evre demans vakalarında, mevcut bilişsel fonksiyonların korunması ve iyileştirilmesi için konvansiyonel tedavilere tamamlayıcı olarak değerlendirilebilir (51). Anksiyete ve stres yönetiminde, günlük stres faktörlerinin indüklediği semptomların hafifletilmesinde etkili bir fitoterapötik seçenek olarak öne çıkmaktadır (59). Uyku bozukluklarında, özellikle anksiyete ile ilişkili insomnia vakalarında terapötik yarar sağlayabilir (47). Dikkat eksikliği ve konsantrasyon problemlerinde ise bilişsel performansı destekleyici bir ajan olarak kullanılabilir (58).

Karşılaştırmalı Analiz ve Sinerjistik Etkiler

Bu üç bitkinin etki mekanizmaları ve klinik profilleri karşılaştırıldığında hem benzerlikler hem de farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Her üç bitki de nöroprotektif ve antioksidan özellikler göstermekte, ancak birincil etki mekanizmaları ve klinik endikasyonları farklılık göstermektedir (2). Üç tıbbi bitkinin farmakolojik özellikleri radar grafiği yöntemiyle karşılaştırılmış ve Şekil 2'de karşılaştırmalı etkinlik profili olarak sunulmuştur.



Şekil 2. Biberiye, Lavanta ve Melisa'nın Karşılaştırmalı Etkinlik Profili

Biberiye, öncelikli olarak bilişsel performans artırıcı ve uyarıcı özellikleri ile öne çıkmaktadır (12). Kolinerjik sistem üzerindeki güçlü etkileri, hafıza ve öğrenme süreçlerini desteklemede onu özellikle etkili kılmaktadır (13). Serebral kan akışını artırıcı etkisi, mental yorgunluk durumlarında dikkat ve konsantrasyonun güçlendirilmesinde avantaj sağlar (15).

Lavanta ise öncelikli olarak anksiyolitik ve sedatif özellikleri ile karakterizedir (36). GABAerjik sistem üzerindeki güçlü etkileri, anksiyete ve uyku bozukluklarında onu birinci seçenek haline getirir (34). Lavanta, bilişsel performansı artırmaktan ziyade, sakinleştirici ve gevşetici etki gösterir (3). Anksiyete bozukluklarında, lavantanın etkinliği klinik çalışmalarla iyi desteklenen doğal tedavilerden biridir (41).

Melisa, her iki bitkinin özelliklerini dengeli bir şekilde birleştiren bir profil sunar (47). Hem bilişsel destek hem de anksiyolitik etki göstermesi, onu çok yönlü bir terapötik seçenek haline getirir. Melisa, sakinleştirici etki gösterirken aynı zamanda bilişsel performansı da destekleyebilir. Bu özellik, anksiyete ile birlikte bilişsel problemlerin görüldüğü durumlarda özellikle değerlidir (58).

Sinerjik kombinasyonlar açısından, bu üç bitkinin birlikte kullanımı çeşitli avantajlar sunabilir. Biberiye ve melisa kombinasyonu, bilişsel performans ve hafıza desteği için iyi bir eşleşme oluşturur. Her iki bitki de kolinerjik aktiviteyi artırır ve nöroprotektif etki gösterir, bu nedenle birlikte kullanıldıklarında sinerjistik etki gösterebilirler (2,50). *Lavandula angustifolia* ve *Melissa officinalis* kombinasyonu ise anksiyete kontrolü ve uyku kalitesinin iyileştirilmesi açısından güçlü bir sinerjik potansiyel sunmaktadır. Her iki bitkisel ajan da GABAerjik aktivite göstererek anksiyolitik ve sedatif etkiler oluşturduğundan (49), birlikte kullanıldıklarında anksiyete

septomalarının azaltılması ve uyku kalitesinin optimize edilmesinde monoterapi uygulamalarına kıyasla daha belirgin sonuçlar elde edilebilir (45).

Kombinasyonların sinerjik etkisinin araştırıldığı bir pilot çalışmada, geleneksel Avrupa bitkisel tıbbında kullanılan *Salvia officinalis* L., *Salvia rosmarinus* ve *Melissa officinalis* kombinasyonunun sağlıklı bireylerde sözel episodik bellek üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışma, 44 sağlıklı gönüllünün katılımı ile çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir tasarımda gerçekleştirilmiştir. Katılımcılara 2 hafta boyunca ekstrakt veya plasebo uygulanmış ve bellek değerlendirmesi için ani ve gecikmeli kelime hatırlama testleri kullanılmıştır. Ek olarak, yaşın etkisini incelemek amacıyla katılımcılar 63 yaş altı ve üstü olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Genel analiz sonucunda tedavi ve plasebo grupları arasında ani veya gecikmeli bellek hatırlama açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak 63 yaş altı alt grup analizinde, gecikmeli sözel bellek hatırlamasında anlamlı bir iyileşme ($P < 0,0123$) saptanmıştır (61).

Güvenlilik Profili ve Kullanım Önerileri

Salvia rosmarinus, *Lavandula angustifolia* ve *Melissa officinalis* bitkilerinin güvenlilik profili genel olarak olumludur ve uygun terapötik dozlarda kullanıldığında ciddi advers etki riski düşük düzeydedir. Binlerce yıllık geleneksel kullanım geçmişi ve modern klinik araştırmalardan elde edilen veriler, bu fitoterapötiklerin güvenilirliğini desteklemektedir. Ancak, herhangi bir tıbbi müdahale gibi, bu bitkisel preparatlar da belirli klinik durumlarda ve popülasyonlarda dikkatli değerlendirme ve monitorizasyon gerektirebilir (62).

Biberiye, genel olarak güvenli kabul edilmekle birlikte, yüksek dozlarda bazı yan etkilere neden olabilir. Mide rahatsızlığı, bulantı ve kusma, aşırı tüketimde görülebilecek yan etkilerdir. Ancak, mutfakta baharat olarak kullanılan normal miktarlar güvenlidir (8). Biberiye uçucu yağındaki Sineol ve kamfor bileşikleri, yüksek dozlarda epilepsi hastalarında nöbet riskini artırabilir, bu nedenle epilepsi öyküsü olan bireylerin dikkatli olması gerekir (63). Hamilelik döneminde, yüksek dozlarda biberiye tüketimi uterus kasılmalarını uyarabilir ve bu nedenle hamile kadınların terapötik dozlarda kullanımdan kaçınması önerilir (62).

Lavanta, güvenli tıbbi bitkilerden biri olarak kabul edilir ve yan etki profili oldukça düşüktür. Nadiren baş ağrısı, konstipasyon veya hafif mide rahatsızlığı görülebilir (36). Topikal kullanımda, hassas ciltlerde irritasyon veya alerjik reaksiyon gelişebilir, bu nedenle ilk kullanımda yama testi yapılması önerilir (32). Prepubertal erkek çocuklarda, aşırı ve uzun süreli lavanta yağı kullanımının jinekomasti ile ilişkilendirildiği birkaç vaka raporu bulunmaktadır, ancak bu ilişki tam olarak kanıtlanmamıştır (64).

Melisa da genel olarak güvenli kabul edilen bir bitkidir, ancak bazı durumlarda dikkat gerektirir. Nadiren baş dönmesi, bulantı veya hafif sedasyona neden olabilir (28,47). Melisanın tiroid fonksiyonları üzerinde etkisi olabileceği ve TSH üretimini etkileyebileceği öne sürülmüştür, bu nedenle tiroid hastalığı olan bireylerin kullanımda dikkatli olmaları ve tiroid fonksiyonlarının takip edilmesi önerilir (65).

İlaç etkileşimleri açısından da bu bitkiler bazı ilaçlarla etkileşime girebilir. Sedatif ve anksiyolitik ilaçlarla, özellikle lavanta ve melisa, etkileri artırılabilir ve aşırı sedasyona yol açabilir. Benzodiazepin, barbitürat ve diğer santral sinir sistemi depresanları kullanan bireylerin bu bitkileri kullanırken dikkatli olması gerekir (1,62). Biberiye, antikoagülan ilaçlarla etkileşime girerek kanama riskini artırabilir, bu nedenle varfarin veya diğer antikoagülan tedavisi alan bireylerde INR değerlerinin yakın takibi önerilir (66). Melisa, tiroid ilaçları ile etkileşime girebilir ve tiroid hormon düzeylerini etkileyebilir (65). Ayrıca, her üç bitki de kan şekerini etkileyebileceğinden, antidiyabetik ilaç kullanan bireylerin kan şekeri düzeylerinin izlenmesi önerilir (62).

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Lavandula angustifolia, Melissa officinalis ve *Salvia rosmarinus* üzerinde yapılan araştırmalar, bu bitkilerin sinir sistemi ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini giderek daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Modern bilimsel çalışmalar, bu bitkilerin binlerce yıllık geleneksel kullanımlarını moleküler düzeyde doğrulamakta ve yeni terapötik potansiyellerini ortaya koymaktadır. *Salvia rosmarinus*, bilişsel performans artırıcı ve nöroprotektif özellikleriyle hafıza ve öğrenme süreçlerini desteklemede öne çıkarken (16), *Lavandula angustifolia* güçlü anksiyolitik ve uyku düzenleyici etkileriyle anksiyete ve uyku bozukluklarında etkili bir fitoterapötik seçenek sunmaktadır (41). *Melissa officinalis* ise hem bilişsel destek hem de anksiyete yönetiminde dengeli bir profil sunarak çok yönlü kullanım imkânı sağlamaktadır (58).

Bu umut verici bulgulara rağmen, hala cevaplanması gereken birçok kritik soru bulunmaktadır ve gelecek araştırmalar belirli alanlara odaklanmalıdır. Moleküler mekanizmalar düzeyinde, bu bitkisel ajanların spesifik reseptör etkileşimlerinin daha detaylı karakterizasyonu gerekmektedir. Hangi fitokimyasal bileşenlerin hangi nörotransmitter reseptörlerine, iyon kanallarına veya enzim hedeflerine bağlandığı, bu etkileşimlerin bağlanma afiniteleri, selektiviteleri ve fonksiyonel sonuçları gibi sorular, ileri düzey moleküler farmakoloji çalışmalarıyla yanıtlanmalıdır. Özellikle Epigenetik etkiler, yani bu bitkilerin gen ekspresyonunu nasıl etkilediği, uzun vadeli terapötik potansiyelleri açısından önemli bir araştırma alanıdır.

Klinik çalışmalar açısından, daha büyük örneklem gruplarıyla ve uzun vadeli takip sürelerine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut çalışmaların çoğu, nispeten küçük hasta gruplarında ve kısa süreli olarak yapılmıştır. Uzun vadeli etkinlik ve güvenilirlik verilerinin elde edilmesi, bu bitkilerin klinik pratikte daha güvenle kullanılmasını sağlayacaktır. Standardize edilmiş ekstraktlarla karşılaştırmalı çalışmalar, hangi preparatların en etkili olduğunu belirlememize yardımcı olacaktır. Farklı nörolojik hastalıklarda, örneğin Parkinson hastalığı, multipl skleroz veya travmatik beyin hasarında etkinlik araştırmaları, bu bitkilerin terapötik spektrumunu genişletebilir.

Kombinasyon terapileri, gelecek araştırmaların önemli bir odak noktası olacaktır. Bu üç bitkinin sinerjistik etkilerinin sistematik olarak incelenmesi, optimal kombinasyon ve doz oranlarının belirlenmesini sağlayacaktır. Ayrıca, konvansiyonel tedavilerle entegrasyon çalışmaları, bu bitkilerin standart tedavilere ek olarak nasıl kullanılabileceğini gösterecektir.

Sonuç olarak, bu değerlendirme çalışması *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis* ve *Salvia rosmarinus*'un nörofarmakolojik potansiyelini kapsamlı bir şekilde ortaya koymaktadır. Ancak, ciddi nörolojik hastalıklarda bu bitkisel ajanların konvansiyonel tedavilerin yerini alamayacağı ve yalnızca destekleyici ve tamamlayıcı tedavi olarak değerlendirilmeleri gerektiği unutulmamalıdır (56). Özellikle kronik hastalığı olan veya polifarmasi kullanan bireylerde, bu fitoterapötiklerin tıbbi gözetim altında kullanımını önerilmektedir.

Gelecek araştırmaların, standardize edilmiş preparatların geliştirilmesi, optimal dozaj protokollerinin belirlenmesi ve klinik etkinliğin geniş çaplı çalışmalarla doğrulanması yönünde ilerlemesi gerekmektedir. Bu bitkilerin modern tıp sistemine kanıta dayalı entegrasyonu ve klinik kullanım kılavuzlarının oluşturulması hem sağlık profesyonelleri hem de hastalar için güvenli ve etkili fitoterapötik uygulamaların yaygınlaşmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Sarris, J., & Wardle, J. (2014). *Clinical Naturopathy: An Evidence-Based Guide to Practice*. Sydney: Elsevier Australia.
2. Kennedy, D. O., & Wightman, E. L. (2011). Herbal extracts and phytochemicals: plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. *Advances in Nutrition*, 2(1), 32-50.
3. López, V., Nielsen, B., Solas, M., Ramírez, M. J., & Jäger, A. K. (2017). Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 280.
4. Figueiredo, A. C., Barroso, J. G., Pedro, L. G., & Scheffer, J. J. C. (2008). Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. *Flavour and Fragrance Journal*, 23(4), 213-226.
5. Keller, H. (2014). *The evolution of aromatherapy. Clinical Aromatherapy-E-Book: Essential Oils in Practice*, 1.
6. Vora, L. K., Gholap, A. D., Hatvate, N. T., Naren, P., Khan, S., Chavda, V. P., Balar, P. C., Gandhi, J., & Khatri, D. K. (2024). Essential oils for clinical aromatherapy: A comprehensive review. *Journal of Ethnopharmacology*, 330, 118180.
7. Begum, A., Sandhya, S., Vinod, K. R., Reddy, S., & Banji, D. (2013). An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae). *Acta scientiarum polonorum Technologia alimentaria*, 12(1), 61-74.
8. Nieto, G., Ros, G., & Castillo, J. (2018). Antioxidant and antimicrobial properties of rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.): a review. *Medicines*, 5(3), 98.
9. Andrade, J. M., Faustino, C., Garcia, C., Ladeiras, D., Reis, C. P., & Rijo, P. (2018). *Rosmarinus officinalis* L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Future science*, 4(4), FSO283.
10. Petersen, M., & Simmonds, M.S.J. (2003). Rosmarinic acid. *Phytochemistry*, 62(2), 121-125.

11. Satoh, T., Kosaka, K., Itoh, K., Kobayashi, A., Yamamoto, M., Shimojo, Y., Kitajima, C., Cui, J., Kamins, J., Okamoto, S., Izumi, M., Shirasawa, T., & Lipton, S. A. (2008). Carnosic acid, a catechol-type electrophilic compound, protects neurons both in vitro and in vivo through activation of the Keap1/Nrf2 pathway via S-alkylation of targeted cysteines on Keap1. *Journal of Neurochemistry*, 104(4), 1116-1131.
12. Moss, M., & Oliver, L. (2012). Plasma 1,8-cineole correlates with cognitive performance following exposure to rosemary essential oil aroma. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(3), 103-113.
13. Orhan, I., Kartal, M., Kan, Y., & Şener, B. (2008). Activity of essential oils and individual components against acetyl- and butyrylcholinesterase. *Zeitschrift für Naturforschung*, 63(7-8), 547-553.
14. Birks, J. S., & Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. (1996). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, 2016(3).
15. Diego, M. A., Jones, N. A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., McAdam, V., Galamaga, R., & Galamaga, M. (1998). Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *International Journal of Neuroscience*, 96(3-4), 217-224.
16. Moss, M., Smith, E., Milner, M., & McCreedy, J. (2018). Acute ingestion of rosemary water: evidence of cognitive and cerebrovascular effects in healthy adults. *Journal of Psychopharmacology*, 32(12), 1319-1329.
17. Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443(7113), 787-795.
18. Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 140(6), 918-934.
19. Mengoni, E. S., Vichera, G., Rigano, L. A., Rodriguez-Puebla, M. L., Galliano, S. R., Cafferata, E. E., Pivetta, O. H., Moreno, S., & Vojnov, A. A. (2011). Suppression of COX-2, IL-1 β and TNF- α expression and leukocyte infiltration in inflamed skin by bioactive compounds from *Rosmarinus officinalis* L. *Fitoterapia*, 82(3), 414-421.
20. Kosaka, K., & Yokoi, T. (2003). Carnosic acid, a component of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), promotes synthesis of nerve growth factor in T98G human glioblastoma cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(11), 1620-1622.
21. Moss, M., Cook, J., Wesnes, K., & Duckett, P. (2003). Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. *International Journal of Neuroscience*, 113(1), 15-38.
22. Pengelly, A., Snow, J., Mills, S. Y., Scholey, A., Wesnes, K., & Butler, L. R. (2012). Short-term study on the effects of rosemary on cognitive function in an elderly population. *Journal of Medicinal Food*, 15(1), 10-17.
23. Filiptsova, O. V., Gazzavi-Rogozina, L. V., Timoshyna, I. A., Naboka, O. I., Dyomina, Y. V., & Ochkur, A. V. (2017). The essential oil of rosemary and its effect on the human image and numerical short-term memory. *Egyptian journal of basic and applied sciences*, 4(2), 107-111.
24. Filiptsova, O., Gazzavi-Rogozina, L., Timoshyna, I., Naboka, O., Dyomina, Y., & Ochkur, A. (2018). The effect of the essential oils of lavender and rosemary on the human short-term memory. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(1), 41-44.

25. Dehghan, N., Forouzi, M. A., Etminan, A., Roy, C., & Dehghan, M. (2022). The effects of lavender, rosemary and orange essential oils on memory problems and medication adherence among patients undergoing hemodialysis: A parallel randomized controlled trial. *Explore*, 18(5), 559-566.
26. Nematollahi, P., Mehrabani, M., Karami-Mohajeri, S., & Dabaghzadeh, F. (2018). Effects of *Rosmarinus officinalis* L. on memory performance, anxiety, depression, and sleep quality in university students: A randomized clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*, 30, 24-28.
27. Akhondzadeh, S., & Abbasi, S. H. (2006). Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*[®], 21(2), 113-118.
28. Kennedy, D. O., & Scholey, A. B. (2006). The psychopharmacology of European herbs with cognition-enhancing properties. *Current Pharmaceutical Design*, 12(35), 4613-4623.
29. Cavanagh, H. M. A., & Wilkinson, J. M. (2002). Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research*, 16(4), 301-308.
30. Royal Botanic Gardens, Kew. (n.d.). *Plants of the World Online*. <https://powo.science.kew.org>
31. Lis-Balchin, M. (2002). *Lavender: The Genus Lavandula*. London: Taylor & Francis.
32. Prusinowska, R., & Śmigielski, K. B. (2014). Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L.). A review. *Herba Polonica*, 60(2), 56-66.
33. Linck, V. M., da Silva, A. L., Figueiró, M., Caramão, E. B., Moreno, P. R. H., & Elisabetsky, E. (2010). Effects of inhaled linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine*, 17(8-9), 679-683.
34. Huang, L., Abuhamdah, S., Howes, M. J. R., Dixon, C. L., Elliot, M. S., Ballard, C., Holmes, C., Burns, A., Perry, E. K., Francis, P. T., Lees, G., & Chazot, P. L. (2008). Pharmacological profile of essential oils derived from *Lavandula angustifolia* and *Melissa officinalis* with anti-agitation properties: focus on ligand-gated channels. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 60(11), 1515-1522.
35. Möhler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 62(1), 42-53.
36. Koulivand, P.H., Khaleghi Ghadiri, M., & Gorji, A. (2013). Lavender and the nervous system. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 681304.
37. Chioca, L. R., Ferro, M. M., Baretta, I. P., Oliveira, S. M., Silva, C. R., Ferreira, J., Losso, E. M., & Andreatini, R. (2013). Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission. *Journal of Ethnopharmacology*, 147(2), 412-418.
38. Shaw, D., Annett, J. M., Doherty, B., & Leslie, J. C. (2007). Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behaviour in rats. *Phytomedicine*, 14(9), 613-620.
39. Catterall, W. A. (2011). Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(8), a003947.
40. Hritcu, L., Cioanca, O., & Hancianu, M. (2012). Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats. *Phytomedicine*, 19(6), 529-534.

41. Kasper, S., Gastpar, M., Müller, W. E., Volz, H. P., Möller, H.J., Dienel, A., & Schläfke, S. (2010). Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 25(5), 277-287.
42. Woelk, H., & Schläfke, S. (2010). A multi-center, double-blind, randomised study of the lavender oil preparation Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 17(2), 94-99.
43. Goel, N., Kim, H., & Lao, R.P. (2005). An olfactory stimulus modifies nighttime sleep in young men and women. *Chronobiology International*, 22(5), 889-904.
44. Lewith, G. T., Godfrey, A. D., & Prescott, P. (2005). A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of Lavandula angustifolia as a treatment for mild insomnia. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11(4), 631-637.
45. Lillehei, A. S., & Halcon, L. L. (2014). A systematic review of the effect of inhaled essential oils on sleep. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20(6), 441-451.
46. Sasannejad, P., Saeedi, M., Shoeb, A., Gorji, A., Abbasi, M., & Foroughipour, M. (2012). Lavender essential oil in the treatment of migraine headache: a placebo-controlled clinical trial. *European Neurology*, 67(5), 288-291.
47. Shakeri, A., Sahebkar, A., & Javadi, B. (2016). Melissa officinalis L. – a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, 204-228.
48. Moradkhani, H., Sargsyan, E., Bibak, H., Naseri, B., Sadat-Hosseini, M., Fayazi-Barjin, A., & Meftahizade, H. (2010). Melissa officinalis L., a valuable medicine plant. *J. Med. Plants Res*, 4, 2753-2759.
49. Awad, R., Muhammad, A., Durst, T., Trudeau, V. L., & Arnason, J. T. (2009). Bioassay-guided fractionation of lemon balm (Melissa officinalis L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(8), 1075-1081.
50. Ferreira, A., Proença, C., Serralheiro, M. L. M., & Araújo, M. E. M. (2006). The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *Journal of Ethnopharmacology*, 108(1), 31-37.
51. Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A. H., & Khani, M. (2003). Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 863-866.
52. Brinza, I., Boiangiu, R. S., Bagci, E., Todirascu-Ciornea, E., Hritcu, L., & Dumitru, G. (2025). Melissa officinalis essential oil modulates oxidative balance, cholinergic activity, and cognitive performance in a scopolamine-induced zebrafish model: implications for neuroprotective strategies in cognitive disorders. *Scientific Reports*, 15(1), 38171.
53. Stojanović, N. M., Mladenović, M. Z., Maslovarić, A., Stojiljković, N. I., Randjelović, P. J., & Radulović, N. S. (2022). Lemon balm (Melissa officinalis L.) essential oil and citronellal modulate anxiety-related symptoms—In vitro and in vivo studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 284, 114788.

54. Yoo, D. Y., Choi, J. H., Kim, W., Yoo, K. Y., Lee, C. H., Yoon, Y. S., Won, M. H., & Hwang, I. K. (2011). Effects of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract on neurogenesis associated with serum corticosterone and GABA in the mouse dentate gyrus. *Neurochemical Research*, 36(2), 250-257.
55. Dastmalchi, K., Dorman, H. D., Oinonen, P. P., Darwis, Y., Laakso, I., & Hiltunen, R. (2008). Chemical composition and in vitro antioxidative activity of a lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract. *LWT-Food Science and Technology*, 41(3), 391-400.
56. Kennedy, D. O., Little, W., & Scholey, A. B. (2004). Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Psychosomatic Medicine*, 66(4), 607-613.
57. Scholey, A., Gibbs, A., Neale, C., Perry, N., Ossoukhova, A., Bilog, V., Kras, M., Scholz, C., Sass, M., & Buchwald-Werner, S. (2014). Anti-stress effects of lemon balm-containing foods. *Nutrients*, 6(11), 4805-4821.
58. Kennedy, D. O., Wake, G., Savelev, S., Tildesley, N. T. J., Perry, E. K., Wesnes, K. A., & Scholey, A. B. (2003). Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1871-1881.
59. Cases, J., Ibarra, A., Feuillère, N., Roller, M., & Sukkar, S. G. (2011). Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterranean journal of nutrition and metabolism*, 4(3), 211-218.
60. Cerny, A., & Schmid, K. (1999). Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). *Fitoterapia*, 70(3), 221-228.
61. Perry, N. S. L., Menzies, R., Hodgson, F., Wedgewood, P., Howes, M. J. R., Brooker, H. J., Wesnes, K. A., & Ballard, C. (2018). A randomised double-blind placebo-controlled pilot trial of a combined extract of sage, rosemary and melissa, traditional herbal medicines, on the enhancement of memory in normal healthy subjects, including influence of age. *Phytomedicine*, 39, 42-48.
62. Mills, S., & Bone, K. (2005). *The Essential Guide to Herbal Safety*. St. Louis: Elsevier Churchill Livingstone.
63. Burkhard, P. R., Burkhardt, K., Haenggeli, C. A., & Landis, T. (1999). Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *Journal of neurology*, 246(8), 667-670.
64. Henley, D. V., Lipson, N., Korach, K. S., Bloch, C. A. (2007). Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *New England Journal of Medicine*, 356(5), 479-485.
65. Auf'mkolk, M., Ingbar, J. C., Kubota, K., Amir, S. M., & Ingbar, S. H. (1984). Extracts and auto-oxidized constituents of certain plants inhibit the receptor-binding and the biological activity of Graves' immunoglobulins. *Endocrinology*, 116(5), 1687-1693.
66. Heck, A. M., DeWitt, B. A., & Lukes, A. L. (2000). Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57(13), 1221-1227.