Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 45(2): 344-378, 2021
Doi: 10.33483/jfpau.779015

DERLEME MAKALE / REVIEW ARTICLE

MANTARLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ İLE İLGİLİ İN VİTRO, İN VİVO VE KLİNİK DEĞERLENDİRMELER

IN VITRO, IN VIVO AND CLINICAL ASSESMENT ABOUT THE MEDICINAL CHARACTERISTICS OF MUSHROOMS

Ceren ÖZTÜRK[1*], Funda ATİLA[2]

[1]Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, Kırşehir, Türkiye

[2]Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri Bölümü, Kırşehir, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Mantarlar yüzyıllardan beri Uzakdoğu başta olmak üzere tüm dünyada gıda ve tıbbi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, obezite gibi hastalıkların hızla artması ve buna bağlı olarak tedavi ve bakım maliyetlerindeki artışlar, hem araştırıcılar hem de halk arasında alternatif tedavi yöntemlerine olan ilgiyi artmıştır.*

Sonuç ve Tartışma: *In vitro ve in vivo analizler ile klinik çalışmalar, başta Pleurotus spp, Lentinula edodes, Ganoderma lucidum, Grifolia frondosa gibi türler olmak üzere birçok mantar türünün yüzyıllardan beri süregelen geleneksel kullanımlarının doğruluğunu kanıtlamakta ve mantarlardan elde edilen ana biyoaktif bileşiklerin çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde bir potansiyele sahip olduklarını göstermektedir. Bu derlemede mantarların, günümüzde sık rastlanan kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki potansiyellerini değerlendirmek amacıyla antitümör, antioksidan, antimikrobiyal, kolesterol düşürücü ve kan şekerini düzenleyici etkileri ile ilgili güncel in vitro, in vivo ve klinik çalışmalar derlenmiştir.*

Anahtar Kelimeler: *Antidiyabetik, antihiperlipidemik, antimikrobiyal, antioksidan, antitümör, mantar*

ABSTRACT

Objective: *For centuries, mushrooms have been used for food and medicinal purposes all over the world, especially in the Far East. The rapid increase of diseases such as cardiovascular diseases, diabetes, cancer, obesity worldwide and and increases in the costs of treatment and care of these diseases have increased the interest in alternative treatment methods among both researchers and the public.*

Result and Discussion: *In vitro, in vivo and clinical studies have proven the accuracy of many centuries-old traditional uses of mushrooms, especially species such as Pleurotus spp., Lentinula edodes, Ganoderma*

* **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Ceren Öztürk
e-posta / e-mail: ogr.ceren.ozturk@ahievran.edu.tr, **Tel. / Phone:** +905060522866

Gönderilme / Submitted: 11.08.2020 **Kabul / Accepted:** 10.02.2021

lucidum, Grifolia frondosa. Moreover, the studies show that that the main bioactive compounds derived from mushrooms have great potential in the prevention and treatment of various diseases. In this article, current in vitro, in vivo and clinical studies related to antitumor, antioxidant, antimicrobial, cholesterol lowering and blood sugar regulating properities of mushrooms were reviewed in order to evaluate the potentials in the prevention and treatment of diseases such as cancer, cardiovascular diseases and diabetes.

Keywords: *Antidiabetic, antihyperlipidemic, antimicrobial, antioxidant, antitumor, mushroom*

GİRİŞ

Mantarlar genel olarak, çok sayıda çok hücreli ve tek hücreli ökaryotik canlıyı kapsayan biyolojik bir âlemin adıdır. Mantarlar aleminin, mayalar, küfler ve şapkalı mantarlar olmak üzere birçok üyesi olduğu halde, bu çalışmada kullanılan mantar kelimesi ile toprak üstünde ya da altında belirgin bir sporokarpı olan, çıplak göz ile görülen, el ile toplanabilen büyük, sap ve şapkası olan, etli, yenen ve tıbbi mantarlar ifade edilmiştir.

Mantarlar, *Basidiomycetes* ve *Ascomycetes* şubelerinde yer alan makro funguslardır. Klorofil içermediklerinden dolayı fotosentez yapma yeteneği olmayan mantarlar, simbiyotik, parazitik ve saprofitik olarak beslenirler. Birçoğu, çeşitli tarımsal ve orman atıklarının ve karmaşık biyopolimerlerin parçalanması ve geri dönüşümünde önemli rol oynarlar. Mantarlar renk, tat, aroma ve doku açısından benzersiz özelliklere sahiptirler. Bu da onları tüketiciler açısından çekici kılar. Dünya üzerinde 3000'den fazla mantar türü "yenilebilir" olarak kabul edilir. Bunlardan 10 tanesi endüstriyel ölçekte yetiştirilmektedir [1]. Tüketicilerin farklı kullanımlarına göre, en fazla üretilen mantar türleri, *Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P. Kumm., *Lentinula edodes* (Berk) Pegler, *Agaricus bisporus* (J.E.Lange) Imbach, *Flammulina velutipes* (Curtis) Singer *ve Auricularia auricularia -judae* (Bull.) Quél olup, yenilebilir özellikte olmadığı halde tıbbi özellikleri nedeni ile ön plana çıkan türler ise *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst ve *Cordyceps sinensis* (L.) Link'dir.

Dünya çapında mantar üretimi 2000'li yılların başında 4.187.791 ton iken, 2018 yılında 8.993.280 tona ulaşmıştır [2]. Mantar üretimi ve tüketimdeki bu artışın başlıca nedeni, son yıllarda sağlıklı beslenmeye artan yoğun ilgi ve buna bağlı olarak yüksek besin değeri ve kaliteli protein içeriğine sahip mantarların sağlıklı besinler olarak değer kazanmalarıdır. Genel olarak proteinler, değişen miktarlarda 20'den fazla amino asitten oluşur ve bunlardan 9 tanesi esansiyel amino asit (lizin, metiyonin, triptofan, treonin, valin, lösin, izolösin, histidin ve fenilalanin) olarak tanımlanır. Hayvansal kökenli gıda ürünleri, genellikle bazı önemli amino asitlerden yoksun olan bitkisel gıdalardan daha kaliteli bir protein sağlar. Hayvansal gıdalara benzer şekilde, mantar proteinleri, insanlar için gerekli olan 9 amino asitin tümünü içerirler ve dolayısıyla hayvansal ürünlere bir alternatif olarak düşünülebilirler [3]. Mantarlar, yüksek kaliteli proteinlerine ek olarak; tiamin, riboflavin, askorbik asit, ergosterol ve niasin gibi vitaminler bakımından da zengindirler [4]. Diğer taraftan kalori, karbonhidrat ve kalsiyum açısından ise düşük içeriğe sahiptirler. Mantarların kalorilerinin düşük olma sebepleri düşük yağ içerikleridir. Ancak insan

sağlığı açısından büyük önem taşıyan çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) bakımından zengindirler [5]. Ayrıca, mantarların mükemmel bir mineral akümülatörü olduğu da bilinmektedir. Mantarların yüksek miktarda çinko, demir ve mangan içermeleri, bunları dengeli bir beslenme için önemli kılar [6].

Mantarlar yüksek besin içeriklerinin yanı sıra tıbbi ve nutrasötik değerleri ile de ön plana çıkmaktadırlar. Mantarlar, tarih öncesi zamanlardan beri geleneksel tıpta "kocakarı ilacı" da dediğimiz halk ilaçları olarak kullanılmıştır. Eski Mısır hiyerogliflerinde, Antik Yunan ve Roma metinlerinde, Çin tıp metinlerinde mantarların önemleri ve tıbbi faydaları ile ilgili bilgilere rastlanmıştır [7]. Mantarlar Maya, Aztek ve İnka gibi kültürlerde de hem tıbbi amaçlar ile hem de dini ayinlerde kullanılmıştır [1]. Günümüzde yapılan çalışmalar, tıbbi mantarların geleneksel kullanımları ile ilgili bilgileri doğrulamaktadır. Bu mantarların, modern ilaçlara göre daha az yan etkilerinin bulunması ve daha iyi tolere edilebilir olmaları, tıbbi mantarlara olan ilgiyi her geçen gün arttırmaktadır. Bu özellikleri dolayısı ile mantarlar fonksiyonel gıdalar olarak kabul edilirler. Fonksiyonel gıdaların hastalıkları iyileştirdiğini iddia etmek doğru olmayabilir. Ancak mantar gibi bazı fonksiyonel gıdaların hastalık önleme, baskılama, hastalık belirtilerini ortadan kaldırma özelliklerine sahip olduklarına dair güçlü deliller ortaya koyan çok sayıda bilimsel çalışma vardır [8, 9, 10, 11]. "Bitkisel ilaçlar" tanımına göre, kurutulmuş mantarlar, miseller ve sporlar "mantar preperatları" ya da "fungal preperatlar" olarak kabul edilir [12].

Dünyadaki 14.000 ila 15.000 mantar türünden yaklaşık 700'ü tıbbi özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, potansiyel tıbbi özelliklere sahip yaklaşık 1800 mantar türü olduğu tahmin edilmektedir [1]. Mantarların antikanser, antimikrobiyal, antiviral, antioksidan veya immünomodülatör, antioksidan, kolesterol düşürücü, detoksik vb. toplam 130'dan fazla tıbbi fonksiyona sahip oldukları ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Mantarların bu özellikleri, şapka ve misellerinde içerdikleri fenolik bileşikler, polifenoller, triterpenler lektinler, polisakkaritler, poliketitler, steroitler, alkaloitler ve antibiyotikler gibi biyolojik olarak aktif içeriklerin varlığı ile bağlantılıdır [13, 14].

Bu derlemede, Asya'da geleneksel tıpta uzun bir kullanım geçmişine sahip olan ve potansiyel terapötik yetenekleri nedeniyle son zamanlarda büyük ilgi gören mantarın, kardiovasküler hastalıklar, kanser, diyabet gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki potansiyelleri gözden geçirilmiştir. Bu amaçla başta Web of Science, Scopus, PubMed olmak üzere çeşitli veri tabanları incelenerek, son 10 yıla ait *in vitro, in vivo* ve klinik çalışmalar özetlenmiştir.

Mantarların Antikanser Etkileri

Kanser, yüksek oranda ölüm ile sonuçlanan önemli bir hastalıktır. Kanserli hasta sayısının tüm dünyada sürekli olarak artması bu hastalığı küresel bir sorun haline getirmiş ve bu nedenle bu hastalığa ilaç arayışı araştırma dünyasında bir öncelik olmuştur. Tedavi amacıyla kullanılan kanser ilaçları, bazen hedefe ulaşamamalarının yanı sıra istenmeyen yan etkiler de gösterebilmektedirler. Bu durum bilim

insanlarını daha az yan etkiye sahip ve daha iyi sonuçlar elde edilebilecek farklı yollar arayışına yöneltmiştir.

Modern fitokimyasal ve farmakolojik çalışmalar, polisakkaritlerin mantarlardaki başlıca biyoaktif bileşiklerden biri olduğunu göstermiştir [19]. Makrofungal β-glukanlar (esas olarak β-1,3 ve β-1,6 glikozidik bağlar) immünomodülatör ve antitümör etkileri nedeniyle kanser tedavisinde kullanılırlar [20, 21]. Ayrıca, mantar polisakkaritlerinin, mevcut birçok kemoterapötik ilacın aksine daha az toksik yan etkileri bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kanser tedavisinde destekleyici sağlık bakımı için alternatif ilaçlar geliştirmek amacı ile kullanılabilirler [22].

Dünya çapında farklı çalışmalarda, bağışıklık tepki yollarında ve doğrudan antitümör mekanizmalarında mantarların etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Mantarların yapısında bulunan yüksek moleküler ağırlık içeren polisakkaritlerin ve sekonder metabolitlerin monositler, doğal sitolitik lenfositler ve dendritik hücreler gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin üretimi uyararak bağışıklık sistemini güçlendirdiği düşünülmektedir. Mevcut araştırmalar arasında, mantarlardan izole edilen biyoaktif bileşiklerin tümör hücre hatlarının gelişimini inhibe edebildiğinin rapor edildiği birçok çalışma mevcuttur [23, 24, 25, 26]. Ayrıca mantarlar, kanser hastalarında yaygın olarak görülen mide bulantısı, anemi veya halsizlik gibi etkileri azaltabilme özelliklerinden dolayı kanser tedavilerinde alternatif seçenek olarak da görülmektedirler [27].

Geleneksel Çin tıbbında uzun yıllardan beri kullanılan *Cordyceps* cinsine ait mantar türleri, günümüzde de kanser dâhil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Lee ve ark. [28], *Cordyceps militaris (*L.) Link'in etanol ekstresinin, insan kolorektal kanser türevi hücre hattı olan RKO hücrelerinden meydana gelen tümör gelişimini büyük oranda engellediğini belirterek bu hücrelerin *C. militaris* etanol ekstresine karşı direnç gösteremediğini rapor etmişlerdir. Wada ve ark. [8], *C. militaris* ekstresinin yüksek miktarlarda ksilitol içerdiğini ve bu ksilitolün kanseri önlemek ve kanserli hücrelerin agresifliğini azaltmak için etkili bir bileşen olabileceğini bildirmişlerdir. Tomonobu ve ark. [29], *C. militaris*'ten elde edilen ksilitolün tümör baskılayıcı bir işleve sahip olduğunu ve ksilitolinin, kanser hücrelerini kemoterapötik ilaçlara karşı etkili bir biçimde duyarlı hale getirdiğini öne sürmüşlerdir. Çalışmada, kanserli hastalarda uygulanan ve ksilitol ile birleştirilen kemoterapötik strateji, olumlu sonuç verirken, kanserli hastaların terapötik sonuçlarının iyileştirilmesinde olumlu bir yaklaşım olabileceği vurgulanmıştır.

Huo ve ark. [30], *C. sinensis*'in (AECS) sulu ekstraklarından elde edilen AECS1 ve AECS2'nin doza bağlı bir şekilde A549, CoLo205, NCI-H460, HCT-116, HeLa, Hep 3B2.1-7, K562, Lewis, MDA-MB-453, B16F10, Raji ve SK-MEL-28 gibi kanser hücre hatlarının gelişimini engelleyici bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. AECS1'in IC_{50} değerinin 0.02-3.2 mg/mL arasında ve AECS2'nin 0.31-4.08 mg/mL aralığında değiştiğini bildirerek AECS1'in *in vitro* tümörlerin gelişimini engellemede daha etkili olabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada Lewis tümör hücresine sahip fareleri

DDP+AECS2 kombinasyonu ile tedavi etmişler ve bu kombinasyonun, DDP ile tedavi gören farelere göre daha iyi sonuç verdiğini öne sürmüşlerdir.

Jin ve ark. [31], *C. militaris'*ten izole edilen *Cordyceps*'in, tümör apoptozunu yukarı doğru regüle ederek, hücre döngüsünün durmasını indükleyerek ve kanser kök hücrelerini (CSC) hedefleyerek tümör büyümesini inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir. Çalışmada ayrıca *Cordyceps*'in, tümör metastazı ile ilgili yolları baskılayarak tümör mikro çevresini düzenlediğinden dolayı *Cordyceps*'nin, kanser tedavisi için önemli bir takviye veya ikame ilaç olabileceği rapor edilmiştir.

G. lucidum, iltihap azaltıcı etkisi, bağışıklık sistemini güçlendirmesi ve kanser hücrelerine karşı toksik etki sağlaması nedeniyle özellikle kanser tedavilerinde kullanılan değerli tıbbi mantar türlerinden bir tanesidir. *G. lucidum* polisakkaritleri, suda çözünür ekstrelerdeki temel aktif bileşenlerdir. *G. lucidum* polisakkaritlerinin, kanser hücrelerinin yeni bir damar oluşturmasını önleyerek ve direkt olarak sitotoksik etki göstererek tümör hücrelerinin gelişimi engellediği bilinmektedir [32].

Qu ve ark. [9], 0.1, ve 5 mg/mL arasındaki farklı konsantrasyonlardaki *G. lucidum* triterpen ekstrelerinin (GLT) insan prostat kanser hücrelerinde (DU-145) hücre canlılığı, istilası, yayılışı ve apoptozisi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlar, yüksek dozda (2 mg /mL) bir GLT'nin matris metaloproteazların düzenlenmesiyle doza ve zamana bağlı bir şekilde hücre canlılığını inhibe ettiğini göstermiş ve GLT, DU-145 hücrelerinin apoptozunu indüklemiştir. Çalışma sonucunda GLT'nin, kanser hücreleri üzerindeki etkisini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gösterdiği ve kanserin önlenmesi ve tedavisi için potansiyel terapötik kullanıma sahip olabileceği vurgulanmıştır. Wu ve ark. [33], *G. lucidum* polisakkaritlerinin (GLP) insan prostat kanser (PCa) PC-3 hücresi üzerine etkilerini incelemiş ve uygulanan doza ve zamana bağımlı bir şekilde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 10 mg/mL konsantrasyonunda GLP uygulanan PC-3 hücrelerinin canlılıklarının 24 saatte %54.9 ± 5.4, 48 saatte %36.4 ± 3.9 ve 72 saatte %21.5 ± 2.8 oranında azaldığını gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada, GLP'lerin, PCa DU145 ve LNCaP prostat kanser hücrelerine karşı da benzer etki göstererek hücrelerin yaşayabilirliğine karşı engelleyici etki sergilediği belirtilmiştir. Sohretoğlu ve Huang [34], *G. lucudim* polisakkaritlerinin, bağışıklık sistemini güçlendirme, kötü huylu tümörlerin yayılımını önleme, tümör için yeni damar oluşumunu engelleme, hücrelerin çoğalmasını engelleme vasıtası ile kanser önleyici aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir. Wang ve ark. [10], *G. lucidum*'dan izole edilen ve bir triterpenoit olan Ganoderik asit-A'in insan hepatosellüler karsinom hücre hatlarına etkisini belirlemek üzere, farklı zaman dilimlerinde (24, 48 ve 72 saat) ve farklı konsantrasyonlarda (50, 100, 150, 200, 250 ve 300 µmol/L) yaptıkları uygulama sonucunda, 48 saat-100 µmol/L dozunda Ganoderik asit-A uygulamasının ardından HepG2 ve SMMC7721 insan hepatosellüler karsinom hücre hatlarının gelişimini önemli boyutta engellendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca 72 saat 75 µmol/Ldozunda Ganoderik asit-A maruziyetinin benzer etki göstererek iki hücrenin de gelişimini önemli derece engellediği rapor edilmiş ve elde edilen sonuçlara göre en ideal tedavinin 100 ve 75 µmol/L olduğu öne sürülmüştür.

Zhao ve He [35] çalışmalarında, *G. lucidum* ekstrelerinin çok yüksek triterpenoit içeriğe sahip olduğunu ve ayrıca *G. lucidum* ekstrelerinden, Ganoderik asit A, Ganoderenik asit A, Ganoderik asit B, Ganoderik asit H, Ganoderik asit C2, Ganoderenik asit D, Ganoderik asit D, Ganoderik asit G, Ganoderik asit Y, Kaemferol, Genistein ve Ergosterol dâhil olmak üzere 12 bileşiğin tanımlandığını bildirmişlerdir. Bu 12 bileşiğin kanseri önleme ve sinyal iletim yolakları ile yakından bir ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Martínez-Montemayor ve ark. [36], *G. lucidum* ekstraktından elde edilen 10 μM dozda ergosterol peroksit (EP) uygulanan kanser hücrelerinin saldırganlığında azalma gözlendiğini bildirmişlerdir. Bunun dışında 15 μM öldürücü olmayan dozda EP muamelesi ardından hücrelerin saldırganlığında ekstra azalma gözlemlendiği öne sürülmüştür. Araştırmacılar, elde edilen sonuçlara göre, EP uygulaması sayesinde SUM-149 enflamatuvar meme kanseri (IBC) yayılımının engellenebileceğini savunmaktadırlar.

Pleuran, *Pleurostus ostreotus*'tan ekstre ile elde edilen β-glukan bileşiğidir. Bu bileşiğin, kolorektal kanser hücreleri HT-29 [37], prostat kanseri hücreleri PC-3 [38] ve meme kanseri hücreleri MCF-7 [39] gibi çeşitli hücrelerin çoğalmasını engelleyebilen bir etki gösterdiği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Tong ve ark. [40], *P. ostreatus*'un meyvelerinden suda çözülebilen bir polisakkarit olan POPS-1'i elde etmişlerdir. POPS-1'in, *in vitro* ortamda HeLa tümör hücresine karşı yüksek antitümör aktivitesi sergilediği ve 5-florourasil'e kıyasla daha az toksisiteye sahip antitümör ajan geliştirmek için uygun bir kaynak olabileceği kanısına varmışlardır. Lektinler, kanser hücrelerinin yok olmasını ve aktif lenfositlerin artmasını sağlamaktadır [41]. Sałata ve ark. [42], *P. ostreutus*'un içeriğinde bulunan başta ß-glukan ve lektin olmak üzere birçok biyoaktif bileşenin kanser tedavisinde kullanılabileceğini ve özellikle kanserin ileri tedavilerinde, genellikle büyük ölçekli yayılımlarda ve farklı kanser çeşitlerinin kemoterapi ve radyoterapisine destekleyici bir ajan olarak kullanımının olumlu etkilere yol açacağını vurgulamışlardır. *P. ostreatus*'tan izole edilen lektinlerin, leiomyoma ve hepatom gelişimini önemli bir düzeyde engellediği de bilinmektedir [43]. Wu ve ark. [44], genel olarak *Pleurotus* türlerinden izole edilen enzimlerin sağlığa faydalı ve iyileştirici etkiler sergilediğini ve *P. djamor* kökenli ribonükleazın, akciğer ve meme kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediğini bildirmişlerdir. *Pleurotus eryngii* (DC. ex Fr.) Quel. 'den alınan ekzopolisakkaritlerin, insan hepatom hücreleri üzerinde daha yüksek antitümör aktivitesi sergilediği [45] ve HepG-2 hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı bildirilmiştir [46]. Wu ve ark. [47] yürüttükleri diğer bir çalışmada, *Calvatia lilacina* (Mont. & Berk.) Henn., *P. ostreatus* ve *Volvariella volvacea* (Bull.) Singer mantarlarından elde edilen protein ekstrelerinin insan monositik lösemi hücre hattı (THP-1) ve insan kolorektal adenokarsinoma hücre hattının (SW480 hücreleri) canlılıklarına etkilerini araştırmışlardır. Bu mantarlardan elde edilen protein ekstrelerinin yeni bir antikanser ilacın önemli bir ham maddesi olarak düşünülebileceğini rapor etmişlerdir.

Wiater ve ark. [48, 49], *L. edodes, P. ostreatus, Piptoporus betulinus (*Bull.: Fr.) P. Karst. ve *Laetiporus sulphureus Bull.: Fr.* mantar türlerinin şapkalarından izole ettikleri α-(1 → 3) D-glukanları

(karboksillenmiş (CM)-α-(1 → 3) D-glukan) 200 µg/mL dozunda HeLa hücrelerine uyguladıklarında; *P. betulinus* ve *L. sulphureus* türlerinden izole edilen CM-α-(1 → 3) D-glukanlarının, hücre canlılığını %50, *L. edodes*'ten elde edilen CM-α-(1 → 3) D-glukanlarının %30, *P. ostreatus* CM-α-(1 → 3) D-glukanının ise %40 oranında azalma sağladığını rapor etmişlerdir. Sharif ve ark. [50], *G. lucidum, P. ostreatus, V. volvacea, Hericium erinaceus* (Bull.) Pers ve *L. edodes* türlerinin HT-29 kolon kanser hücre hattına karşı 200 µgm/Ldoz uygulamasından sonra başta %84 oranı ile *P. ostreatus* olmak üzere, *V. volvacea*'nın %83, *L. edodes'*in, %68, *H. erinaceus'*un %66 ve *G. lucidum*'un %29 oranlarında hücre gelişimini engelleyici etkinlik sergilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada, H-1299 akciğer karsinom hücre hattının gelişimlerinin engellenmesinde *H. erinaceus*'un %72, *P. ostreatus'*un %61 ve *G. lucidum*'un %24 oranında pozitif etki gösterdiği vurgulanmıştır. Facchini ve ark. [51], *P. ostreatus* misellerinden elde edilen polisakkaritlerin (FS, FI, FII, FIII-1, FIII-2) Sarkoma 180 ve Ehrlinch tümör gelişimini durdurduğunu öne sürmüşlerdir.

L. edodes'ten izole edilen ve saflaştırılmış bir polisakkarit türü olan lentinan, kanser tedavilerinin etkinliğini artırmada büyük bir rol oynamaktadır. Zhang ve ark. [52] çalışmalarında, *L. edodes*'ten elde ettikleri polisakkaritin (JLNT), Sarcoma-180 tümör hücrelerine ve insan kolorektal kanser hatlarına karşı tümör engelleyiciyi etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada, polisakkaritlerin tümör engelleyici aktivitelerinin monosakkarit içeriği ve molekül ağırlıklarıyla ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Finimundy ve ark. [53], çalışmalarında, *L. edodes*'in doğal tümör engelleyici ajan olabileceğini ve kanser hücresinin büyümesini önemli ölçüde engelleyebileceğini bildirmişlerdir.

Zhang ve ark. [54], *A. bisporus* (kahverengi) polisakkaritlerinin *in vivo* ve *in vitro* kuvvetli bağışıklık sistemini uyarıcı ve tümör önleyici biyoaktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Smiderle ve ark. [55], *A. bisporus*'un α-glukan (%20.4), β-glukan (%23.7) ve galaktomannan (%55.8) olmak üzere üç temel polisakkarit içerdiğini bildirmiştir. Pires ve ark. [56], *A. bisporus*'tan mannoz (%27.3), galaktoz (%24.4) ve glukan (%48.5)'dan meydana gelen mannogalaktoglukan elde etmişler ve mannogalaktoglukanın, mitokondrial ölüm yolu ile apoptozu uyararak tümör hücrelerin gelişimini engellediğini ve kanser tedavilerinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Poyraz ve ark. [57], *Morchella* türlerine ait ekstrelerinin K562 hücre hattına karşı %36-72 oranları arasında sitotoksisite gösterdiğini bildirmişlerdir. Song ve ark. [58], tıbbi ve yenilebilir mantar türlerinden biri olan *Inonotus obliquus* (Pers.:Fr.) Pilát 'un fenolik bileşikler, melaninler ve lanostan tipi triterpenoitler gibi daha birçok sekonder metabolitleri içerdiğini ve *I. obliquus* kaynaklı polisakkatirlerin bağışıklık sistemini uyararak, tümör gelişimini engelleyici bir etki gösterebileceğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra aynı çalışmada *I. obliquus* ekstrelerinin antioksidatif kabiliyeti kanser hücrelerinin oluşmasını engelleyici bir etki oluşturabileceği de öne sürülmüştür.

Schizophyllum commune Fr.- Split Gill.*'den izole edilen şizofilan adlı polisakkarit*, kimyasal yapı bakımından lentinan'a benzeyen bir β-glukandır. Çöl ve ark. [59], *S. commune*'nin misel ve kuru mantar

ekstrelerini kullanarak prostast kanser hücre hattı (PC-3) ve servikal kanser hücre hatları (HeLA) üzerine sitotoksik etkilerini araştırmışlar ve hem misel hem de kuru mantar ekstratlarının PC-3 ve HeLa'ya karşı oldukça yüksek sitotoksik etkiye sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Kosanić ve ark. [60], *Lactarius deliciosus* (L.) Gray mantarının HeLa hücreleri üzerinde ve *Macrolepiota procera* (Scop.) Singer 'in ise A549 ve LS174 hatları üzerinde önemli bir kanser engelleyici etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. *M. procera*'nın sulu ekstresinin, kolon kanser hücrelerinin yayılımını engellediği Xu ve ark. [61] tarafından da öne sürülmüştür.

Mei ve ark. [62], *Phellinus linteus* (Berkeley & M. A. Curtis) misellerinden izole ettikleri PLPS-1 ve PLPS-2 polisakkaritlerinden, PLPS-1'in Sarkoma-180 hücrelerinin çoğalmasında kuvvetli derecede engelleyici bir etki gösterdiğini, ancak PLPS-2'nin benzer bir etkisi olmadığını belirterek bu durumun aralarındaki yapısal farklılıklardan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Hispolon *P. linteus* mantar türünden elde edilen fenolik içeriklerden biri olup, mesane ve meme kanser hücrelerini yok edebilme kabiliyetine sahiptir [63]. Huang ve ark. [64] çalışmalarında, *P. linteus* misel kültür ekstresinin (MCPL-7) 8 hafta boyunca düzenli bir şekilde uygulandığında tümör boyutunda önemli derecede azalma gözlemlendiğini ve T hücrelerin sayısında bir artışın söz konusu olduğunu rapor etmişlerdir. Pei ve ark. [65], *P. linteus* misellerinden izole edilen PL-N1 polisakkaritini A-549, Bel7402, HCT-8 ve HepG2 kanser hücre hatlarına 50 µg/L konsantrasyonda uygulamışlar ve PL-N1'nin50 µg/mL konsantrasyonda, *in vitro* ortamda HepG2 hücrelerinin %13 oranında gelişimini engellediğini 200 µgm/L konsantrasyonda ise HepG2 hücrelerine karşı maksimum seviyede (%24) engelleyici etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir.

Agaricus blazei Murill, ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, bağışıklık sistemini güçlendirici, kanser önleyici ve kanserli hücrelerin yayılımını engelleyici etkisinin bulunduğu rapor edilmiştir [66]. Niu ve ark. [67], düşük molekül ağırlıklı *A. blazei* ekstresinin karaciğer tümör hücresinin yayılımını engellediğini bildirmiş ve kanser tedavisi için umut verici bir tümör ajanı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Matsushita ve ark. [68], *A. blazei*'nin sıcak sulu ekstrelerinin, pankreas kanser hücrelerinin gelişimini önemli derece engellediğini bildirmişlerdir.

Grifola frondosa (Dicks.) Gray (Maitake)'dan izole edilen β-glukan'ın, kanser tedavisinde kullanılan sisplatinin etkinliğini arttırdığı belirtilmektedir [69]. Alonso ve ark. [70], *G. frondosa*'nın MD-fraksiyonlarını değerlendirmek amacı ile yürüttükleri çalışmalarında MD-fraksiyonlarının meme kanser hücrelerine karşı doğrudan bir etki yaptığını ileri sürmüşlerdir. MD-fraksiyonlarının önemli derecede tümör engelleyici özellik göstermesinin nedeni kanser hücrelerini baskılamasının yanı sıra bağışıklık sistemini güçlendirmesidir. Vücudun bağışıklık sistemini güçlendirerek tümör hücrelerinin gelişimini, yayılımını ve normal hücrelerin kanserli hücrelere dönüşmesini engellemektedir [71].

Roca-Lema ve ark. [72], *Trametes versicolor* (L.) Quel ve *G. frondosa*'dan elde edilen ekstrelerinin insan kolon karsinomu LoVo ve HT-29 hücrelerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında,

hücreleri 10 µg/L ve 250 µg/L arasında farklı konsantrasyonlara sahip mantar ekstreleri ile muamele etmişler ve 24 saatlik muameleden sonra hücrelerin canlılığına karşı bir etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre, 48 saatlik muameleden sonra çok az bir azalma gözlemlendiği bildirilirken, 72 saatlik muameleden sonra minimum konsantrasyonda (10 µg/L) %40 oranında hücre canlılığının azaldığı tespit edilmiştir. HT-29 hücrelerine karşı ise *T. versicolor* ekstrelerinin 24, 48 ve 72 saatlik muamelelerden sonra önemli bir etkisinin olmadığını bildirilmiştir. Bununla birlikte 72 saatlik µg/L konsantrasyonundaki *G. frondosa* uygulamasından sonra kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında %40 oranında bir azalmanın gözlemlendiğini rapor etmişlerdir. Sitotoksisite etkisi bakımından, HT-29 hücrelerine karşı 50µg/L konsatrasyonlarda 24, 48 ve 72 saatlik zamanlarda kuvvetli bir azalmanın gözlemlendiğini vurgulamış ve 72 saatlik 100 µg/L *G. frondosa* muamelesinin ardından %60-70 oranlarında azalma sergilendiği öne sürülmüştür.

F. velutipes'ten elde edilen bağışıklık sisteminin aktivatörü olan protein FIP-fve, kanser engelleyici etki sergilemektedir [73]. Krasnopolskaya ve ark. [74], çalışmalarında *F. velutipes* sıvı kültür miselyumlarından elde edilen polisakkaritlerin tümör büyümesini %94 düzeyinde durdurduğunu bildirmiştir. Latha ve Baskar [75], *Pleurotus florida* (Mont.) Singer ve *Hypsizygus ulmarius* (Bull.:Fr.) Redhead türlerinin saflaştırılmış polisakkaritlerinin antikanser potansiyelini, MCF meme kanseri hücre hatları üzerinde MTT testi ile değerlendirmişler ve bu mantar türlerinin saflaştırılmış polisakkaritlerinin hücre canlılığını önemli oranda azalttığını (sırası ile %66.48 ve %47.63) ve *H. ulmarius* polisakkaritlerinin antikanser potansiyeli açısından ümit verici olduğunu öne sürmüşlerdir.

Mantarların Antioksidan Etkileri

Normal temel metabolik süreçlerin yanı sıra hava kirliliği, alkol, sigara, ağır metaller, pestisitler, bazı ilaçlar ve radyasyona maruz kalma gibi dış kaynaklar organizmalarda serbest radikallerin oluşumuna sebep olmaktadır [76]. Bu serbest radikallerin vücutta fazlalığı romatoid artrit, arterioskleroz, siroz ve kanser gibi birçok hastalığa neden olabilir ve yaşlanmayı hızlandırabilir. Antioksidanlar, canlı organizmada ortaya çıkan serbest radikal reaksiyonlarını ve hücresel hasarı önler [77]. Yapay antioksidanlardan bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve bütillenmiş hidroksitolüen (BHT)'nin hayvanlarda [78] ve insanlarda [79] kanserojen etkilere sahip oldukları belirlendiğinden, insan vücudunu oksidatif hasarın etkisinden korumak için meyve, sebze, otlar ve mantarlarda varolan doğal antioksidanların araştırılmasına yönelik ilgi artmıştır.

Mantarların fenolik içerikleri ile antioksidan içerikleri arasında bir korelasyon bulunduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir [80, 81, 82]. Fenolik bileşenler arasında fenolik asitler, flavonoidler, hidroksibenzoik asitler, hidroksisinnamik asitler, lignanlar, tanenler, stilbenler ve oksitlenmiş polifenoller bulunmaktadır [83]. Bu bileşenler, antioksidan moleküllerin sentezlenmesinde uyarıcı bir görev görmektedirler.

Palacios ve ark. [84], yaptıkları bir çalışmada *A. bisporus, Boletus edulis* Bull.: Fr. Sensu Jato, *Calocybe gambosa* (Fr.) Donk, *Cantharellus cibarius* Fr., *Craterellus cornucopioides* Persoon, *Hygrophorus marzuolus* (Fr.) Bres., *L. deliciosus* ve *P. ostreotus* türlerinin fenolik ve flavonoid içerikleriklerini değerlendirmişler ve en yüksek fenolik içeriğe sahip türün *B. edulis* olduğunu ve bunu sırasıyla *A. bisporus, C. cibarius*'un takip ettiğini, en düşük fenolik içeriğe sahip türün ise *H. marzuolus* olduğunu rapor etmişlerdir. Flavonoid içerikler bakımından ise en yüksek değere sahip olan mantar türünün *L. deliciosus* olduğu bildirilirken; *A. bisporus, P. ostreotus* ve *C. gambosa* türlerinin en düşük içeriğe sahip oldukları belirtilmiştir. Tıbbi bir mantar türü olan *H. erinaceus* ile ilgili yapılan bazı çalışmalar sonucunda taze ve kuru şapka ekstrelerinin yüksek fenolik içerik ve yüksek ferrik indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) gösterdiği rapor edilmiştir [82, 85, 86]. Woldegiorgis ve ark. [87] tarafından yürütülen çalışmada, *Agaricus campestris T.'nin* 14.7 mg/GAEg değeri ile diğer türler arasında en fazla fenolik içeriğe sahip olduğunu bildirirken, *Termitomyces letestui* (Pat.) R. Heim ve *Termitomyces clypeatus* R. Heim türlerinin 10.7 mg GAE/g ve 10.5 mg GAE/g toplam fenolik içeriğe sahip olduğu bildirilmiştir. *Toplam flavonoid içerikleri açısından ise A. campestris türünün* 1.97 mg CE/g ile en yüksek değere sahip olduğu vurgulanırken en düşük değere sahip olan türün *T. microcarpus* 0.17 mg CE/g olduğunu belirtilmiştir. Ferulik asitler A, C ve E vitamin vb. gibi antioksidan bileşenlerin etkinliğini artırmada büyük bir rol oynamaktadır. Aynı çalışmada ferulik asit miktarları incelenmiş ve en yüksek miktara sahip olan türün *A. campestris* (20.3 μg/g) ve en düşük miktara sahip türün *Laetiporus sulphureus* (0.89 μg/g) olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra *P. ostreatus* ve *L. sulphureus* türlerinde ferulik aside rastlanılmadığı kaydedilmiştir.

Askorbik asit, önemli bir antioksidan olmakla birlikte, hücrelerin onarılmasında büyük bir role sahiptir. Rajasekaran ve Kalaimagal [88], *G. lucidum* etanol ekstresinin 42.41 ± 2.21 mg/g fenolik, 13.57 ± 1.57 mg /g flavon ve 1.33 ± 0.12 mg/g askorbik asit içerdiğini rapor etmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre *G. lucidum*'un mükemmel bir antioksidan içeriğe sahip olduğunu ve iyi bir antioksidan gıda takviyesi olabileceği vurgulanmıştır.

Kozarskive ark. [89], *Agaricus brasiliensis (Murill.), A. bisporus, G. lucidum* ve *P. linteus* türleri ile yürüttükleri çalışmalarında DPPH radikal süpürme, demir iyonlarını jelatlama ve indirgeyici güç yöntemlerini kullarak bu mantarların antioksidan aktivitelerini belirlemişlerdir. Çalışmada, *G. lucidum* ve *P. linteus* türlerinin antioksidan aktivitelerinin eşit olduğunu ve en düşük antioksidan aktiviteye sahip türün ise *A. bisporus* olduğunu vurgulamışlardır. *P. linteus* (0.1-10 mg/mL konsantrasyonda %77.9-%86.9) ve *G. lucidum'un* (0.1-10 mg/mL konsantrasyonda %58.8-%94.5) polisakkarit *ekstrelerinin* DPPH süpürme aktivitelerinin neredeyse askorbik asit (0.1-10 mg/mL konsantrasyonda %80.6- %86.6 arasında) gibi olduğu ve bu iki türün indirgeyici güçlerinin *A. bisporus'*un polisakkarit ekstrelerinden 30 kat daha yüksek olduğu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, *A. bisporus, A. brasiliensis, G. lucidum*

ve *P. linteus*'un toplam glukan içeriklerinin sırasıyla 63.8±0.9 g/100g, 40.1±1.0 g/100 g, 20.8±0.5 g/100 g ve 24.5±1.3 g/100 g olduğu saptanmıştır.

Abdullah ve ark. [90], istiridye mantar türlerinin antioksidan kapasitelerini DPPH radikal süpürme kapasitesi β-karoten beyazlatma aktivitesi, indirgeyici güç yetenekleri ve lipit peroksidaz inhibasyonu yöntemlerini kullanarak araştırmışlar ve bu türler arasında, en yüksek antioksidan potansiyeline sahip türün *Pleurotus flabellatus* (Berk. & Br.) (%18.4) olduğu ve bunu sırasıyla *P. florida* (%16.6), *P. eryngii* (%15.6), *Pleurotus cystidiosus* O. K. Miller (%14.6) ve *Pleurotus sajor-caju* (Fr.) Singer 'ın (%14.6) takip ettiğini bilirmişlerdir. Aynı çalışmada, en yüksek antioksidan potansiyeline sahip olan tür %30.1 ile *G. lucidum* olarak belirlenirken, en düşük potansiyele sahip tür %12.0 oranı ile *F. velutipes* olarak saptanmıştır.

İnsan vücudunda selenyum minerali kilit bir rol oynamaktadır. Bağışıklık sistemini güçlendirmesinin yanı sıra iltihaplara karşı antioksidanları aktive etmede önemli bir rolü vardır. Fasoranti ve ark. [91], *Pleurotus* spp.'nin yetiştirme ortamlarını selenyum ile destekleyerek antioksidan aktivitesinin arttığınıgözlemlemişler ve elde edilen sonuçlara göre selenyum ile destelenen ortamlardan elde edilen *Pleurotus* spp.'nin vücudu oksidatif zararlara karşı koruyabilecek doğal bir antioksidan kaynağı olabilme potansiyeline sahip olabileceğini rapor etmişlerdir.

Mantarın antioksidan içerikleri ile ilgili çalışmalar genellikle *in vitro* ortamda yürütüldüğü halde bazı *in vivo* çalışmalar da mevcuttur. Karbon tetraklorürün (CCl_4) farelerde oluşturduğu oksidatif stresin *P. ostreatus*'tan elde edilen ekstratlar [92, 93] ve suda çözünmeyen polisakkaritler [94] ile azaltıldığını ya da önlendiği rapor edilmiştir. Liu ve ark. [95] yürüttükleri *in vivo* deneylerde farelere ardışık 30 gün boyunca sonda yoluyla *A. bisporus*'un etanolik ekstresi uygulamışlardır. Bu uygulamanın, farelerin serumlarında, karaciğerlerinde ve kalplerinde antioksidan enzim aktivitelerini önemli ölçüde arttırdığını belirlemişlerdir. Xu ve ark. [96], *Pleurotus pulmonarius* (Fr.) Quél. (Pp) 'un yüksek antioksidan potansiyele sahip olduğu ve oral Pp uygulamasıyla farelerde %93.1 inhibisyon oranı ile tümör (Huh7 karaciğer kanseri hücreleri) insidansını ve büyüklüğünü belirgin şekilde inhibe edebileceğini, ek olarak Pp ile tedavi edilen farelerde vücut ağırlıkları ve ana organlarında belirgin bir yan etki gözlenmediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, farelere bir Pp'nin bir kemoterapi ilacı olan sisplatinin düşük dozları ile beraber kullanıldığında önemli bir sinerjistik etki yaratacağını belirtmişler ve Pp'nin karaciğer kanseri kemoterapisinde bir adjuvan uygulama olarak potansiyele sahip olduğunu vurgulamışlardır.

Meng ve ark. [97], *Morchella esculenta* (L.) Pers.'ten elde edilen SO-01 ekzopolisakkaritin (EPS) antioksidan kapasitesini, farelerin midelerini şırınga ile farklı EPS dozlarıyla (25, 50, 100, 200, 400 mg EPS/ kg vücut ağırlığı) doldurduktan sonra *in vivo* olarak ölçülmüşlerdir. Kan, dalak, karaciğer, kalp ve böbrek süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerinin sırası ile %125, %46.11, %23.33, %12.19, %41.29 oranında ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinin ise %63.24, %63.12, %166.54, %98.01, %57.68 oranında arttığını; malonaldehit (MDA) düzeylerinin %21.80, %67.84, %28.48, %56.15,

%41.62 oranında azaldığını rapor etmişlerdir. Jayakumar ve ark. [98], *P. ostreatus*'un etanol ekstrelesinin güçlü bir antioksidan aktiviyete sahip olmasının yanı sıra, lipit peroksidasyonunun yoğunluğunu azaltarak ve enzimatik aktiviteleri (SOD, katalaz ve Gpx) ve enzimatik olmayan antioksidan (askorbik asit (C vitamini), α-tokoferol (vitamin E), glutatyon (GSH), karotenoitler, flavonoidler) seviyelerini artırarak iyi bir *in vivo* antioksidan aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir. Çalışmada, mantar ekstresinde bulunan askorbik asit, α-tokoferol, β-karoten ve flavonoid bileşiklerin gözlenen bu etkilerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Araştırmacılar bu mantar kolayca bulunabildiğinden dolayı zengin bir antioksidan kaynağı olarak diyete dâhil edilebileceğini ve oksidatif stres kaynaklı hastalıkları tedavi etmek için bir gıda takviyesi veya farmasötik bir ajan olarak da düşünülebileceğini önermişlerdir.

You ve ark. [99], *L. edodes*'ten LT1, LT2 ve LT3 polisakkaritlerini izole etmişlerdir. Elde edilen üç polisakkaritin antioksidan enzimlerin (SOD, GSH-Px) etkinliğini artırdığını bildirerek, *in vivo* çalışmalarında maksimum seviyede antioksidan aktivite sergileyen polisakkaritin LT2 olduğunu bildirmişlerdir.

Yan ve ark. [100], *Phellinus linteus* (Berk. et Curt.*)* misellerinden elde edilen PLP1-I suda çözünür polisakkaritinin *in vivo* antioksidan etkinliklerini araştırmışlardır. D-Galaktoz ile uyarılan fareler, SOD, katalaz (CAT) ve GSH-Px gibi antioksidan enzimlerinin etkinliklerini büyük oranda artırdığını kaydetmişlerdir. Aynı zamanda bu uygulama yaşlanan farelerin bağışıklık sistemlerini güçlü bir şekilde uyardığından PLP1-I doğal bir antioksidan kaynağı olarak nitelendirilmiştir.

Mantarların Antimikrobiyal Etkileri

Mantar miselleri, sap ve şapkalarının, antimikrobiyal etki gösteren antibiyotik kaynağı oldukları ile ilgili birçok çalışma mevcutur. Barros ve ark. [101], *L. deliciosus*'un *Sarcodon imbricatus* ve *Tricholoma portentosum*'tan daha fazla antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğunu bildirmiştir. Çalışmada ayrıca, toplam fenollerin ve flavonoid içeriklerin antimikrobiyal aktivite ile doğrudan ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Skalicka-Wozniak ve ark. [102], *G. lucidum* polisakkaritlerinden elde ettikleri D-glukoz bileşeninin, bakterilerin gelişimini engellemede yüksek düzeyde aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir. Tamilselvan ve Rajesh [103], *G. lucidum*'un etanol ekstresinin, saf su, hekzan ve aseton ekstrelerine kıyasla en yüksek düzeyde antibakteriyel ve antifungal etkinlik sergilediğini ve etanol ekstresinin, *Staphylococcus aureus* (29 mm) ve *Pseudomonas aeruginosa* (26 mm) bakterilerine karşı maksimum düzeyde antibakteriyel etki gösterdiğini ve ayrıca *Fusarium* spp. (25.5 mm) fungusuna karşı güçlü bir antifungal etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırıcılar ayrıca *G. lucidum*'un farklı ekstrelerinin bir antibiyotik türü olan gentamisin sülfat ile kıyaslandığında neredeyse aynı düzeyde etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir.

Ramesh ve Pattar [104], *Escherichia coli*'ye karşı en iyi *in vitro* antibakteriyel etkinliğe, başta *Lycoperdon perlatum* (24.0 mm) olmak üzere sırasıyla *P. pulmonarius, Marasmius oreades* ve *Clavaria vermiculris* türlerinin sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Getha ve ark. [105], Polyporales takımına ait çeşitli mantarların *Bacillus subtilis, S. aureus, Saccharomyces cerevisiae* ve *Rhodotorula glutinis'*e karşı antimikrobiyal etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında *Ganoderma* cinsine ait izolatlardan elde edilen ekstrelerin %62.5 oranında, *Rigidoporus* cinsinden elde edilen *ekstrelerin* ise %27.2 oranında yüksek derecede antimikrobiyal etkinlik sergilediğini bildirmişlerdir. En düşük antimikrobiyal etkinlik gösteren *Phellinus* cinsine ait türlerinin ekstrelerin %7.8 oranında antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Suseem ve ark. [106], *Pleurotus eous*'un petrol eteri, etil asetat, metanol ve sulu *ekstrelerin B. subtilis, Bacillus cereus, Klebsiella pneumoniae, S. aureus, P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel etkinliklerini test ettikleri çalışmalarında, türlerin petrol eter *ekstrelerin* MIC değerleri, 8.8 µg/mL (*P. aeruginosa*), 4.4 µg/mL (*K. pneumoniae*), 4.4µg/mL (*S. aureus*), 4.2 µg/mL (*B. cereus*), 3.1 µg/mL (*B. subtilis*), 3.1 µg/mL (*E. coli)* olarak belirlenmiştir.

Kosanić ve ark. [107], *Boletus aestivalis, B. edulis* ve *Leccinum carpini* türlerinin aseton ve metanol ekstrelerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitesini inceledikleri çalışmalarında en yüksek antimikrobiyal etkinlik *Enterococcus foecalis*'e (gram pozitif bakteri) karşı *Leccinum carpini* türünün aseton ekstraktında (MIC = 1.25 mg/mL) saptanmıştır. Çalışmada *B. aestivalis* ve *B. edulis* türlerinin aseton ve metanol ekstraktlarının neredeyse benzer antimikrobiyal etkinliklerde olduğu bildirilirken, 2.5 mg/mL, 5 mg/mL ve 10 mg/mL konsantrasyonların *Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Paecilomyces variotii, Penicillium purpurescens* (*E. foecali, K. pneumoniae, S. aureus, Pseudomonas aeruginosa* ve *E. coli* 'nın gelişimini önleyebileceği öne sürülmüştür.

Kosanić ve ark. [18] yaptıkları bir diğer çalışmada, *Amanita rubescens* (Blusher) , *C. cibarius, Lactarius piperatus* (L.) Pers. ve *Russula cyanoxantha* (Schaeff.) Fr. türlerin aseton ve metanol *ekstrelerinde* kuvvetli bir antimikrobiyal etki sergilediğini bildirmişlerdir. Deneme sonuçlarına göre *L. piperatus* türünün aseton ekstresi *E. foecalis*'e (MIC=1.25 mg/mL) karşı en yüksek antimikrobiyal etkinliği göstermiş olup, *A. rubescens, C. cibarius* ve *R. cyanoxantha* türlerinin her iki ekstresindeki antimikrobiyal etkinlik seviyelerinin birbirlerine yakın olduğu rapor edilmiştir.

Moglad ve Saadabi [108], *Agaricus bernardii, Agaricus arvensis, A. bisporus, Agaricus porphyrocephalus* F.H. Möller, *Agaricus silvicola* (Vittad.) Peck, *Coprinus comatus* (Vittad.) Peck ve *Lepiota cristata* (Bolton) P. Kumm. yabani mantar türlerinin su, etanol ve petrol eteri ekstrelerin farklı bakteri ve mantara karşı antimikrobiyal kabiliyetlerini araştırmışlar ve etanolün, antimikrobiyal bileşenleri elde edebilmek için ideal bir solvent olacağı kanısına varmışlardır. Ayrıca, çalışmada *A. porphyrocephalus*'un etanolik *ekstresinin*, diğer türlerle karşılaştırıldığında bütün mikroorganizmalara

karşı en iyi antimikrobiyal etkinlik sergileyen tür olduğu ve *A. porphyrocephalus, A. bernardii ve C. comatus* türlerinin, petrol eter *ekstrelerinin E. coli*'ye karşı etkili oldukları rapor edilmiştir.

Hussein ve ark. [109], *A. bisporus*'un (50 mg/mL) sulu ve etanol *ekstrelerinin Salmonella typhi* ve *S. aureus* bakterinin gelişimlerine karşı etkisini incelemişler ve iki bakteri türününde sulu mantar *ekstrelerinden* etkilenmediği, ancak etanollü mantar *ekstrelerinin S. aureus* (15 mm) ve *S. typhi* (9 mm)'ye karşı iyi bir aktivite sergilediğini öne sürmüşlerdir. Waqas ve ark. [110], *A. bisporus*'un etil asetat ekstresinde *Drechslera australiensis* fungusunun gelişiminde %50 oranında azalma sağladığını, *Alternaria alternata* ve *Fusarium oxysporum* türlerinin gelişimini ise %44 oranında engellediğini öne sürmüşlerdir.

Casaril ve ark. [111], farklı yetiştirme ortamların *L. edodes*'in dört izolatının (FV11 (Le1), UFV52, UFV62 ve UFV63) antimikrobiyal özelliklerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, farklı ortamlarda yetiştirilen ve farklı yöntemlerle ekstre edilen *L. edodes* izolatlarının hepsinin antimikrobiyal etkinlik sergilediğini rapor etmişlerdir.

Heleno ve ark. [112], *Volvopluteus gloiocephalus* (DC.) Vizzini ve *Clitocybe subconnexa Murrill*'in, antibiyotik ilaç türlerinden olan ampisilin ve streptomisinden daha fazla antibakteriyel etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca, *V. gloiocephalus*'un fenolik ekstraktına en hassas olan bakteri türünün *S. aureus* olduğu belirlenmiş ve *V. gloiocephalus*'un fenolik *ekstrelerinin* sindirilmiş numunelerde daha iyi antifungal etkinlik sergilediği belirtilmiştir. Araştırmacılar elde ettikleri sonuçlara göre, bütün örneklerin ketokonazolden ve bifonazolden daha iyi antifungal etkinliğe sahip olduğunu öne sürmüşlerdir.

Chowdhury ve ark. [113], *P. ostreotus, L. edodes* ve *Hypsizygus tessellatus* (Bull. ex Fr.) Singer türlerinin antimikrobiyal etkinliklerini belirledikleri çalışmalarında, *P. ostreatus*'un birçok bakteri ve mantar türüne karşı etkili olurken, *L. edodes*'in en iyi antibakteriyel etkinliğe sahip olduğunu, *P. ostreotus* ve *H. tessellatus'*un, *B. subtilis*'e karşı güçlü bir antibakteriyel aktivite sergilediğini belirtmişlerdir.

Stanley ve ark. [114], *Pleurotus tuberregium*'un etanol ekstrelerinin, *Klebsiella* spp. (21±0.2 mm); *Bacillus* spp. (15 ± 0.4 mm); *S. aureus* (13 ± 0.2 mm); *Candida albicans* (7 ± 0.1 mm) türlerinin gelişmelerini önleyici bir etkide bulunduğunu bildirmiştir. *E. coli, P. aeruginosa, Streptococcus* spp.'nin ise mantarın etanol ekstresine karşı direnç gösterdiğini vurgulamışlardır.

Al-Faqeeh ve ark. [115], *H. ulmarius* (Bull) şapkalarının metanolik ekstrelerinin *P. aeruginosa, Proteus mirabilis, E. faecalis* ve *K. pneumoniae* bakterilerine karşı maksimum seviyede etkinlik sergilediğini bildirmişlerdir. Çalışmada bu mantarın etil asetat fraksiyonunun *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* bakterilerine; petrol eteri fraksiyonun ise *P. aeruginosa, P. mirabilis, K. pneumoniae* ve *E. coli'*ye karşı güçlü bir antibakteriyel etki gösterdiğini saptanmıştır.

Mantarların Antihiperlipidemik Etkileri

Kandaki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve toplam kolesterol (TC) değerlerinin yüksek seviyelerde seyretmesi kardiovasküler hastalıklar için yüksek risk oluşturmaktadır.

Lovastatin, diyet yolu ile vücuda alınabilen ve kolesterolün üretimini önleyerek kandaki kolesterol seviyesinin azalmasına yardımcı olan bir bileşiktir. Doğal lovastatin benzeri bir bileşik içeren *P. ostreatus* ile fareler ve insanlar üzerinde kolesterol düşürücü etkileri olduğunu gösteren birçok araştırma mevcuttur. Dong ve ark. [116], *P. ostreatus* polisakkaritlerinin (400 mg/kg vücut ağırlığı (va)) aterojenik indeksi iyileştirdiğini ayrıca heptatik miyeloperoksidaz, serbest yağ asidi, TC, trigliserit (TG) ve adiponektin değerlerini azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu polisakkaritlerin karaciğer enzim etkinliklerini ve MDA içeriğini yok ederek alkalin fosfataz (ALP), alamin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve LDL-C değerlerini düşürdüğünü, diğer taraftan serum HDL-C değerinde ise artışa sebep olduğunu vurgulamışlardır. Nwobi ve ark. [117], hiperlipidemik sıçanlarda *P. osteratus* ile tedavinin lipit seviyelerini (TC %14.38, TG %15.82, LDL %25.52, VLDL% 15.83) aterojenik indeksleri (TC/HDL %28.89, LDL/HDL %20.24, Log (TG/HDL) %27.27) önemli oranda azalttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca çalışmada, tedavi edilen canlıların vücut ağırlıklarında %19.59 oranında azalma gözlemlendiği, HDL-C değerinde ise önemli bir değişikliğe rastlanmadığı bildirilmiştir. Piskov ve ark. [118]'nın, kurutma yöntemlerinin *P. osteratus*'un hipolidemik potansiyeli üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmanın sonuçlarına göre, dondurak kurutma yönteminin statin içeriği ve hipolipidemik potansiyeli için önemli olan antioksidan kabiliyetlerinin korunması bakımından en elverişli yöntem olduğu bildirilmiştir. Araştırıcılar, dondurularak kurutulmuş bir örnekteki lovastatin miktarının (342 ± 9.0 mg/kg) kuru hava yöntemi (190 ± 6.0 mg/kg) ile kurutulan örnekten çok daha yüksek bir değere sahip olduğunu vurgulamışlardır. Ravi ve ark. [15], *P. ostreatus* ekstrelerinin alloksan diyabetli farelerin vücut ağırlıklarında, kan şeker değerlerinde, LDL ve VLDL kolestrol değerlerinde kontrol grubuna göre önemli ölçüde bir azalma gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmada, *P. ostreatus* ekstresi uygulanan grupta HDL değerlerinde artış gözlemlenirken (59.4 ± 8.8 mg/dL), kontrol grubunun değerlerinde (37.4 ± 5.2 mg/dL) önemli düzeyde azalma gözlendiği rapor edilmiştir. Schneider ve ark. [16], *P. ostreatus*'un insanlar üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında elde ettikleri sonuçların daha önce canlı hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla uyum içerisinde olduğunu vurgulayarak, *P. ostreatus*'un insanlarda lipit profilleri üzerinde iyileştirici bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca *P. ostreotus* tüketiminin insanlarda TG, TC ve oksidize LDL (oksLDL) konsantrasyonları üzerinde olumlu etki yaptığını öne sürmüşlerdir.

Krisin'de, *P. ostreatus'un* ana bileşenlerindendir. Anandhi ve ark. [119], *P. ostreatus* ekstresi (500 mg/kg va) ve Krisin (200 mg/kg va) uygulaması sonucunda hiperkolesterolemik canlılarda ortalama glukozun kan/serum seviyelerinde, lipit profil parametreleri ve hepatik markör enzim

değerlerinde önemli seviyede bir azalma gözlemlendiğini vurgulamışlardır. Çalışmada, Krisin'in lipit düşürücü etkisinin lovastatin (10 mg/kg va)'den daha kuvvetli olabileceği öne sürülmüştür.

Jeong ve ark. [120], *A. bisporus* tozunun (200 mg/kg va) diyabetik sıçanların, plazma glukoz oranında %24.7 ve TG konsantrasyonunda %39.1 oranında azalma sağladığını, ayrıca karaciğer enzimlerinden ALT'nin etkinliğini %11.7 ve AST'nin etkiliğini %15.7 oranında artırdığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, uygulama sonucu hiperkolesterolemik canlılarda plazma TC'de %22.8, LDL'de %33.1, hepatik kolesterol konsantrasyonlarında %36.2 oranında düşüş yaşandığını bildirilirken, TG konsantrasyonunda %20.8 düzeyinde azalma gerçekleştiği belirtilmiştir. Priya ve Chellaram [121], *A. bisporus* metanol ekstresi verilen sıçanların kolesterol değerlerinin 107.0 ± 1.26 mg/dl ve TG değerlerinin 227 ± 1.1 mg/dl olduğunu belirlemişlerdir. Kontrol grubundaki sıçanların kolesterol (70.0 ± 1.07 mg/dl) ve TG değerleri (193.0 ± 1.24 mg/dl) yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların değerleri (kolesterol değeri 128.4 ± 1.03 mg/dl ve TG değeri 272.6 ± 1.22 mg/dl) ile karıştırıldığında *A. bisporus* ekstresiyle tedavi edilen grubun daha düşük değerler sergilediği gözlemlenmiştir. Balakrishnan ve Loganayagi [122], *A. bisporus*'un etanol ve metanol ekstrelerinin kontrol grubuna göre yüksek TG, kolestrol ve fosfolipit değerlerine sahip olan diyebetik sıçanlara uygulaması ile bu değerlerin kontrol grubu ile neredeyse aynı seviyelere getirebileceğini rapor etmişlerdir.

Kała ve ark. [123], tarafından yürütülen bir çalışmada mantar şapkalarının metanol ekstrelerinde en yüksek lovastatin içeriğine sahip türün *Cantharellus cibarius* Fr. (67.89 mg/100 g kuru ağırlık) olduğunu en düşük içeriğe ise *L. edodes*'in (0.95 mg/100 g kuru ağırlık) sahip olduğunu *(C. cibarius>A. bisporus>I. badia>L. edodes*) in vitro miselyum kültürlerinin metanol ekstrelerinde ise en yüksek lovastatin içeriğinde sahip türün *A. bisporus* (47.96 mg/100 g kuru ağırlık), en düşük içeriğe sahip türün ise *L. edodes* (3.48 mg/100 g kuru ağırlık) *(A. bisporus>C.cibrarius>I.badia> L. edodes* olduğu bildirilmiştir). Ayrıca çalışmada, suni mide özsuyu ve tükrük çözeltisinde *in vitro* kültürlerin *A. bisporus* türü hariç diğer örneklerin lovastatin miktarlarının 0.1 mg/100 g kuru ağırlık değerinde olduğu ve en yüksek lovastatin içeriğine sahip türün 0.51 mg/100 g kuru ağırlık değeri ile *L. edodes* olduğu bildirilmiştir.

Chen ve ark. [124], *P. eryngii* polisakkaritlerinin (PEPE), yüksek yağ ile uyarılmış farelerde hiperlipidemiyi etkili bir düzeyde önlediğini bildirmişlerdir. PEPE, ayrıca LDL-C), TG ve TC seviyelerinde önemli oranda azalmaya HDL-C seviyesinde anlamlı bir artışa sebep olmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, PEPE'nin karaciğer dokusında meydana gelen fazla lipit oluşumunu güçlü şekilde inhibe edebileceği öne sürülmüştür. Yine Chen ve ark. [125]'nın yaptıkları bir çalışmada PEPE'nin diyabetik canlılara verilmesi neticesinde; TC, TG ve LDL-C seviyelerinde azalma gözlenirken, HDL-C seviyesinde önemli bir artış gözlendiğini bildirmişlerdir. Xu ve ark. [126], *in vivo* çalışmalarında *P. eryngii* var. *tuoliensis*'in asidik (AcMZPS) ve alkalik ekstre edilebilir polisakkaritlerinin (AlMZPS) başta TG olmak üzere TC, alkalin fosfataz, alamin aminotransferaz, aspertat aminotransferaz, MDA,

lipit peroksidasyonu, LDL-C ve VLDL-C oranlarını belirli bir seviyede düşürdüğünü vurgulamışlardır. HDL-C değeri başta olmak üzere SOD, GSH-Px, CAT ve serum lipit/karaciğer homojenat değerlerinin önemli miktarda yükseldiğini bildirerek *P. eryngii var. tuoliensis*'in potansiyel hepatoprotektif etkilerinin var olduğunu öne sürmüşlerdir. Zhang ve ark. [127], çalışmalarında *P. eryngii*'den izole edilen ekopolisakkaritler (EPS), ezimatik ekopolisakkaritler (EEPS) ve asidik ekopolisakkaritlerin (AEPS) farklı dozlarda uygulanmasıyla, hiperlipidemik canlılar üzerinde 20 günün sonunda vücut ağırlıklarında azalmaya sebep olabileceğini rapor etmişlerdir. 800 mg/kg va AEPS (H-AEPS) uygulamasının ardından, TG değeri 1.65 ± 0.21 mM, TC değeri 2.29 ± 0.06 mM ve LDL-C değerinin 0.61 ± 0.02 mM olduğunu bildirmişlerdir. EPS'de TG değerinin 1.80 ± 0.15 mM, TC 2.89 ± 0.13 mM ve LDL-C 0.62 ± 0.03 mM değerlerinde olduğunu belirlenirken, EEPS'nin ise TG 1.99 ± 0.16 mM, TC 3.41 ± 0.21 mM ve LDL-C değerlerinin 0.81 ± 0.05 mM ile en yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, çalışmada HDL-C değerleri bakımından AEPS'nin 1.92 ± 0.14 mM ile en yüksek değere sahip olduğu, EEPS'nin 1.65 ± 0.12 mM ve EPS'nin 1.82 ± 0.05 mM değerlerine sahip olduğunu vurgulanmıştır. Zhang ve ark. [128]'nın, *P. eryngii'*den elde edilen SI-04 (EPS-1 ve EPS-2) polisakkaritlerin canlılara uygulamasının TC, TG, VLDL-C ve LDL-C seviyelerinin azalmasında, HDL-C seviyesinin ise artmasında etkili bir rol oynadığını bildirmişlerdir.

Sarker [129], *G. lucidum*'un petrol eteri ve metanol ekstraklarını farklı dozlarda diyabetik sıçanlara uygulamış ve TC, TG ve LDL-C değerlerinde önemli bir oranda azalma ve HDL-C değerlerinde bir yükselme gözlemlediğini bildirmiştir. Meneses ve ark. [130], *G. lucidum* ekstrelerinin (Gl-1 ve Gl-2), lipit metabolizması üzerinde bazı durumlarda simvastatinden (lipit düşürücü bir ilaç) daha kuvvetli bir etki sergilediğini öne sürmüşlerdir. Çalışma sonuçlarına göre, Gl-1 ve Gl-2 ekstrelerinin düşük ve yüksek dozları karaciğerde lipit birikmesini büyük ölçüde engellemektedir. Xu ve ark. [131], indirgenmiş *G. lucidum* polisakkaritlerinin, ateroskleroz indeks, TC, TG, LDL-C ve HDL-C değerleri üzerinde *G. lucidum* polisakkaritlerinden daha güçlü bir etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Li ve ark. [132], *G. lucidum* polisakkaritleri- krom (III) [GLP-Cr (III)] kompleksi verilen farelerin TC, TG, LDL-C değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, açlık kan şekerleri ve glukoz tolerasanlarının da düşük bulunduğunu öne sürmüşlerdir.

Wang ve ark. [133], *C. militaris* SU-12'nin rezidü polisakkariti (RPS)'nin yapısını analiz etmişler ve bunun lipit metabolizması ile oksidatif stres üzerindeki farmokolojik etkilerini araştırmışlardır. RPS'nin kan ve karaciğer lipit seviyelerini azaltabildiğini, glutamat piruvat transaminaz ve antioksidan aktiviteyi geliştirebileceğini belirlemişlerdir. Ayrıca, fare karaciğerlerinde yapılan histopatolojik gözlemler sonucunda, RPS'nin karaciğer hücresi hasarını hafifletebileceği gözlenmiştir. Araştırıcılar bu sonuçlara dayanarak, RPS'nin potansiyel bir antihiperlipidemik, hepatoprotektif ve antioksidan ürün olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Liu ve ark. [134], ile *Cordyceps taii* polisakkaritleri verilen

diyabetik fare grubunun TC'nde %13.84 oranında, TG'de %31.87 ve LDL-C'de %36.61 oranında azalma, HDL-C seviyesinde ise %28.60 oranında artış gözlendiğini belirtmişlerdir.

Yoon ve ark. [135], hiperkolesterolemili sıçanlara *L. edodes* mantarının diyet takviyesi olarak uygulaması sonucunda sıçanların vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma gözlemlendiğini bildirmiştir. %5 *L. edodes* diyet takviyesi ile beslenen hiperkolestermik sıçanlar, plazma toplam kolestrolünde %34.33, TG'de %53.21, LDL'de %75, toplam lipitte %34.66, fosfolipitte %25.73 ve LDL/HDL değerlerinde %71.43 oranında bir azalma gözlendiğini öne sürmüşler ve elde edilen bu sonuçlara göre *L. edodes*'in doğal bir kolestrol düşürücü etkiye sahip olabileceğini vurgulamışlardır. *L. edodes*'in sahip olduğu eritadenin bileşeni, kolesterol seviyesinin azaltmakla birlikte özellikle plazma kolesterol konsantrasyonunu düşürücü bir etkiye de sahiptir. Yang ve ark. [136], yüksek yağlı diyet tüketiminin sebep olduğu toplam serum kolesterol (T-CHO), LDL ve TG değerlerinin yükselmesini, eridatenin (10mg/kg) ve farklı dozlarla muamele edilen *L. edodes* (%5, %10 ve %20) diyet takviyesi ile bu değerlerin artışını hafiflettiğini ve eritadenin ve *L. edodes* tedavisi ile karaciğer dokularında meydana gelen lipit birikiminde azalma gözlemlendiğini öne sürmüşlerdir.

Mantarların Antidiyabetik Etkileri

Diyabet, bireyin kan şekerinin yüksek seviyelerde olması, vücudun ürettiği insüline hücrelerinin tepki verememesi veya hiç üretememesi ile oluşan metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Zhang ve ark. [137], streptozotosin ile uyarılan diyabetik sıçanların tedavisinde *P. ostreatus* polisakkaritlerini kullanmışlar; bu polisakkaritlerin, hiperlipidemi ve hiperglisemi seviyelerinde azalma gösterdiğini, insülin direncini düzenlediğini ve glikojen depolamasını artırdığını rapor etmişlerdir. Ayrıca CAT, SOD ve GSH-Pxetkinliklerini aktifleştirdiğini, bunun yanı sıra MDA değerini azaltarak Tip-2 diyabetik sıçanlarda oksidatif hasar riskini en az seviyeye düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Pandimeena ve ark. [138], 100g kurutulmuş *P. florida* örneğinde 61.85 mg (katekol eşdeğeri) fenol, 1.92 mg alkoloid, 2.78 g flavonoid ve çok az miktarlarda tanenler, glukozitler, terpenoidler ve saponinleri bulundurduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada *P. florida* metanol ekstrelerinin 0.25 mg α-amilaz konsantrasyonda %13.78, 0.50 mg konsantrasyonda %20.7 ve 1 mg konsantrasyonda %26.5 oranında antidiyabetik etkinlik sergilediği belirtilmiştir. Khatun ve ark. [139], diyabetik sıçanlara *P. florida* (%5 ağırlık/ağırlık kuru toz) verilmesinin ardından kan şekeri ve kolestrol seviyelerinde önemli derecede azalma sağlandığını ve *P. florida* ile beslenen diyabetik grubun, kontrol grubuna göre daha düşük LDL değerine sahip olduğunu öne sürmüşlerdir.

Balaji ve ark. [140], çalışmalarında *P. pulmonarius* misellerinin sıcak su ve aseton ekstrelerini diyabetik albino sıçanlara uygulamışlar ve sıcak su ekstrelerinin aseton ekstresine göre daha yüksek antidiyabetik etkinliğe sahip olduğunu belirlemişlerdir. Sıcak su ekstresinin glukoz seviyesinde anlamlı derecede azalma sağladığı ve bunların yanı sıra diyabet kaynaklı komplikasyonlarda koruyucu etki sergilediği vurgulanmıştır.

Ng ve ark. [141], *P. sajor-caju*'nun hipoglisemik ve antidiyabetik aktivitelerini analiz etmek için mantarın sulu ekstrelerini tek bir doz olarak 500, 750 veya 1000 mg/kg dozlarında sıçanlara uygulamış ve oral glukoz tolerans testinde, 750 mg/kg'lık doz uygulamasından 3 saat sonra, normal sıçanların kan şekerinde %41.3, diyabetik sıçanlarda %36.5 oranında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir.

Etewa ve ark. [142], *P. ostreatus* ve *A. bisporus* türlerinin antidiyabetik etkinliklerini araştırdıkları çalışmalarında, her iki türün de iyi bir düzeyde hipoglisemik etkiye sahip olduğu, deneklerin hepatik glikojen içeriğinde ve glukokinaz ekspresyon değerlerinde anlamlı bir seviyede yükselme olduğunu belirlemişlerdir. Kumar ve ark. [143], *A. bisporus* polisakkaritlerinin *in vitro* antidiyabetik etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, polisakkaritlerin 2 mg/mL konsantrasyonda, %78.85 diyabet engelleyici etkinlik sergilediğini bildirmişlerdir (α-amilaz inhibitörü). Zaid ve ark. [144], streptozotosin ile uyarılan sıçanlara *A. bisporus* verilmesinin ardından, glukoz konsantrasyonunda anlamlı bir yükseliş gösterdiğini ve aynı zamanda glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) etkinliğinde ve insülin seviyesin önemli derecede azalma gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Balakrishnan ve Loganayagi [145], *A. bisporus* şapkalarının etanol ve metanolekstraklarında, alloksan ile uyarılan sıçanların hipoglisemik etkinliklerini değerlendirmişler ve etanol ekstresi ile en iyi sonuçlara ulaşıldığını belirtmişlerdir. Alloksan ile uyarılan diyabetik grup, normal grup ile karşılaştırıldığında serum glukoz değerlerinde, işaretleyici enzimlerde (AST, ALT, ALP, laktat dehidrojenaz (LDH)) ve lipit seviyelerinde anlamlı bir artış gösterdiğini, serum protein ve karaciğer glikojen içeriklerinde ise önemli seviyede azalma sergilendiğini bildirmişlerdir.

Kim ve ark. [146], normal beslenen farelerin kan şeker seviyesi 200-210 mg/dl iken, streptozotosin ile uyarılan farelerin kan şeker seviyelerinin 6. günde 346 mg/dl ve 12. günde 424 mg/dl değerlerinde olduğunu ve farelere 30 mg/kg *Phellinus linteus* polisakkariti verilmesinin kan şeker seviyesinin azalmasına etki etmediğini bildirmişlerdir. Ancak, kontrol grubundan elde edilen adacık hücrelerin birçoğunda önemli boyutta lenfosit sızması belirlenmiş, polisakkarit verilen grupta ise kontrol grubunun aksine sızmanın azaldığın bildirilmiştir. Ayrıca, ortalama insülin direnç indekslerine bakıldığında kontrol grubunda 3.1 ± 0.4 değerinde iken, polisakkaritle muamele gören grupta 0.69 ± 0.04 değerlerinde olduğu gözlenmiştir.

Zhang ve ark. [147], *Suillellus luridus*'tan izole ettikleri polisakkaritleri (Suilu.A, Suilu.C ve Suilu.S) streptozotosin ile uyarılan diyabetik farelere uygulamışlar ve uygulama yapılan farelerin vücut ağırlıklarında kontrol grubuna kıyasla azalma gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmada, kan şeker seviyesi bakımından üç polisakkarit ile tedavi edilen grubun normal seviyeye yaklaştığını ancak çok azında kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyelerde olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca tedavi edilen grubun, karaciğer ve böbrek hasarına karşı olumlu etki sergilediğini öne sürülmüş ve özellikle Suilu.C'nun diyabetik farelerde karaciğerin korunmasına en etkili olan polisakkarit olduğunu rapor etmişlerdir.

Tip-2 diyabet tedavisinde, kompleks karbonhidratların ve disakkaritlerin bağırsaktan emilebilir monosakkaritlere parçalanmasının, α-glukozidaz enziminin bloke edilerek engellenmesi etkili yöntemlerden bir tanesidir. Stojkovic ve ark. [148], tıbbi mantar türlerine ait *Agaricus blazei Murrill, Coprinus comatus Pers., Cordyceps militaris Fr., Inonotus obliquus Pilát, Morchella conica Pers*. ve *Phellinus linteus Berk*'in *in vitro* antidiyabetik aktivileri ile ilgili yürüttükleri çalışmada, *M. conica* ve *C. militaris* türlerinin metanolik ekstrelerinin, α-amilaz enzim etkinliğini inhibe edemediğini, fakat *I. obliquus*'un metanolik ekstresinin α-glukozidaz enziminin en kuvvetli inhibitörü olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca çalışmada, *C. comatus'*un α-amilaz enziminin inhibasyonunda güçlü bir etki gösterdiği de öne sürülmüştür.

Vincent ve ark. [149], yüksek yağlı diyet ile beslenen canlı grubunu *Agaricus blazei* ile tedavi etmişler ve. *A. blazei*'nin, vücut ağırlığının artışını önleyerek yağ kütlesi oluşumuna karşı koruma sağladığı, bunun dışında yüksek yağlı beslenme sonucu oluşan iltihaplanma, glukoz intoleransı, insülin direnci gibi durumlara karşı da koruma sağladığını rapor etmişlerdir.

Chen ve ark. [150] yaptıkları bir çalışmada, PEPE'nin diyabetik canlılara verilmesi neticesinde vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma gözlediklerini belirtmişlerdir.

Oluba ve ark. [151], streptozotosin ile uyarılan diyabetik sıçanların tedavisinde kullanılan *G. lucidum* ekstrelerinin doza bağımlı olarak sağlıklı ve diyabetik canlılarda insülin seviyesini yükselttiğini ve lipit profilini iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir. Ma ve ark. [152], *G. lucidum* triterpenoitleri, polisakkaritleri, proteoglikanları ve proteinleri gibi farklı moleküllerin diyabet engelleyici aktivite sergilediğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu moleküllerin, bağışıklık tepkilerini düzenleyebildiğini, kan şekerinin de yükselmesini önlediğini vurgulamışlardır. Aynı çalışmada *G. lucidum*'dan elde edilen Ling Zhi-8 proteinin lenfosit sızmasını önemli derecede azalttığı ve bu proteinin aynı zamanda diyabetik farelerde insülin antikor tespitini yükselttiğini öne sürmüşlerdir. Xiao ve ark. [153], *G. lucidum*'dan izole edilen F-31 polisakkariti verilen farelerin açlık serum insülinlerinin, kontrol grubundakilere göre önemli düzeyde düşük bulunduğunu bildirmişlerdir. Vücut ağırlıkları bakımından iki grup arasında önemli bir fark gözlemlenmediğini belirtilirken, epididimal yağ/vücut ağırlığı oranının, F-31 polisakkariti verilen grupta daha yüksek olduğu ve bu polisakkaritin diyabetten dolayı oluşan hepatik hasarı azalttığı öne sürülmüştür. Li ve ark. [130], *G. lucidum*'dan izole edilen GLP-Cr (3) bileşeninin çok iyi seviyede hipoglisemik ve hipolipidemik etkinlik sergilediğini bildirmişlerdir. Çalışmada, açlık kan şeker değeri bakımından GLP-Cr (3) ve GLP bileşenleri karşılaştırıldığında, GLP-Cr (3) bileşeninin etkisinin daha fazla olduğu ve GLP-Cr (3), GLP ve CrCl3 gruplarındaki canlıların tümünde glukoz toleransının önemli seviyede azaldığı vurgulanmıştır. Ayrıca, tedavilerde GLP-Cr (3) bileşeninin (50 mg/kg/gün) kullanılmasının, glukoz toleransının sağlıklı canlılarla aynı değere getirilmesinde etkili olduğu öne sürülmüştür.

Guo ve ark. [154], benzer çalışmayı *Grifola frondosa*'dan izole ettikleri GFP-Cr (3) polisakkariti ile yürütmüşler ve GFP-Cr (3) bileşeninin (300 mg/kg/gün), GFP (300 mg/kg/gün) bileşeni ile karşılaştırıldığında diyabetik canlılardaki kan glukoz değerlerini önemli düzeyde azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmada, GFP ve GFP-Cr (3) bilenlerinin yüksek dozda uygulanması halinde diyabetik canlılarda hepatik glikojen değerinin önemli düzeyde yükselttiği gözlenmiştir. Kou ve ark. [155], *G. frondosa* polisakkaritleri verilen diyabetik sıçanların, vücut ağırlıklarında önemli düzeyde azalma olduğunu gözlemlemişler ve bu polisakkaritlerin açlık kan şeker seviyelerini büyük bir ölçüde baskıladığını vurgulamışlardır. Hipogliseminin, diyabet hastalarında böbrek hasarına neden olduğu bilinmektedir. Çalışmada, *G. frondosa* polisakkaritleri, diyabetik canlıların böbreğinde meydana gelen patolojik farklılıklar üzerinde de olumlu sonuçlar yaratmıştır. Chen ve ark. [156], *G. frondosa*'dan elde edilen GFP-W adlı heteropolisakkaritin glukoz emilimini yükselttiğini bildirirken, Tip-2 diyabetik canlılarda kan glukoz seviyesi ve glukoz toleransını önemli seviyede düzenlediğini belirtmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre GFP-W'nin, glukoz metabolizma düzensizliğinin tedavisinde kullanılabilecek potansiyele sahip olduğu vurgulanmıştır.

Meera ve ark. [157], *H. ulmarius* ekstresinin, streptozotosin-nikotinamid ile uyarılan diyabetik canlıların tedavisinde kullanmışlar ve iki glukonejenik enzim olan glukoz-6-fosfataz ve fruktoz-l,6-bisfosfataz'ın dokulardaki etkinliği ve serum glukoz seviyesi üzerinde yükselme gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmada *H. ulmarius* sulu ekstresinin, glukoz, serum ve dokulardaki AST, ALT, ALP ve LDH enzimlerini normal değerlerde olmasını sağlayarak streptozotosinin meydana getirdiği hasarlara karşı olumlu etki yaptığını ve glukoneojenik enzimlerin etkinliğini normal değerlere getirdiğini belirtmişlerdir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Farklı mantar türleri üzerinde yapılan çalışmalar, mantarlardan elde edilen ana biyoaktif bileşiklerin çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde büyük bir potansiyele sahip olduklarını göstermektedir. Ayrıca bağışıklık sisteminin güçlenmesinde aktif olan bu bileşikler çeşitli fonksiyonel gıdaların geliştirilmesinde etkili bir malzeme olarak kullanılabilirler. Ancak mantarlar polisakkaritler, antioksidanlar, amino asitler gibi biyoaktif içerik dışında çok farklı içeriklere de sahiptir. Bu nedenle mantarlar tüketilirken/tüketilmesi planlanırken bu durumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca kronik rahatsızlığı nedeni ile ilaç kullananların, kemoterapi uygulanan hastaların bu mantarları ve bunlara ait preparatları doktorlarına danışmadan kesinlikle kullanmamalıdır.

Mantarların biyoaktif bileşenlerin içeriği ve oranları, yetiştirme ortamlarına, iklimsel faktörlere, olgunluk durumlarına bağlı olarak büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle farmasötik uygulamalar için kullanılacak mantar ürünlerinin kalitesini ve etkinliğini garanti etmek için onaylanmış standart üretim protokollerine ihtiyaç duyulabileceği göz önünde bulundurulması gereken durumlardan

bir tanesidir. Diğer taraftan, mantarların yetiştiriciliğinde uygulanan sıcaklık ve nem gibi faktörler, zararlı fungus türleri, bakteriler ve zararlıların gelişimleri için optimum şartları sağlar. Bu nedenle mantar üretiminde sıklıkla yaşanan hastalık ve zararlılarla ilgili problemlerin çözümü için yoğun pestisit kullanımı yaygındır. Bu pestisitlerin insan sağlığına olan olumsuz etkileri göz önüne alındığında, özellikle tıbbi amaçlarla kullanılacak olan mantarların üretiminde organik tarım ya da iyi tarım uygulamaları gibi kontrollü ve sertifikalı üretim sistemlerinin uygulanması tercih edilmelidir. Bu konudaki bir diğer çözüm önerisi ise farmasötik uygulamalar için biyoaktif metabolitler üretmek üzere mantar şapkaları yerine sıvı misel kültürü kullanılmasıdır. Mantar misellerinin biyoaktif içerik bakımından çok zengin oldukları bilinmektedir. Sıvı misel kültürü üretiminde kimyasal kullanmadan misel üretimi yapmak mümkün olabileceği gibi, bu üretim şeklini standartlara oturtmak da çok daha kolay olacaktır.

Sonuç olarak, mantarlar sağlıklı beslenme ve çeşitli hastalıkların tedavisinde ümit verici sonuçlar sunarken, tıbbi özelliklere sahip olan mantar türlerinin sahip oldukları biyoaktif içerikler ve bunların etkileri hakkında daha fazla bilgi gereklidir. Ancak bu bilgiler elde edildikten sonra, olumsuz sonuçlara yol açmadan mantarlardan maksimum fayda elde etmek daha mümkün olacaktır. Yüksek kaliteli klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi ve yayınlanması, standart kalitede yüksek kaliteli ürünler üretilmesi ve kontrollü koşullar altında sürdürülebilir üretimin sağlanması konu ile ilgili en önemli hedefler olarak belirlenmelidir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: *F.A.*; Tasarım: *C.Ö., F.A.*; Denetim: *C.Ö.*; Kaynaklar: -; Malzemeler: -; Veri toplama ve/veya işleme: -; Analiz ve/veya yorumlama: *C.Ö., F.A.*; Literatür taraması: *C.Ö., F.A.*; Makalenin yazılması: *C.Ö., F.A.*; Kritik inceleme: *C.Ö., F.A.*; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Miles, P.G., Chang, S.T. (2004). Mushrooms: cultivation, nutritional value, medicinal effect, and environmental impact. CRC press, p.6.

2. FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2018). http://www.fao.org/home/en

3. Dembitsky, V.M., Terent'ev, A.O., Levitsky, D.O. (2010). Amino and fatty acids of wild edible mushrooms of the genus Boletus. *Records of Natural Products, 4*(4), 218-223.

4. Sevindik, M. (2018). Investigation of oxidant and antioxidant status of edible mushroom Clavariadelphus truncatus. *Mantar Dergisi/The Journal of Fungus, 9*(2), 165-168.

5. Reis, F.S., Martins, A., Barros, L., Ferreira, I.C. (2012). Antioxidant properties and phenolic profile of the most widely appreciated cultivated mushrooms: A comparative study between in vivo and in vitro samples. *Food and Chemical Toxicology, 50*(5), 1201-1207.

6. Ghahremani-Majd, H., Dashti, F. (2015). Chemical composition and antioxidant properties of cultivated button mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Horticulture, Environment, and Biotechnology, 56*(3), 376-382.

7. Manzi, P., Aguzzi, A., Pizzoferrato, L. (2001). Nutritional value of mushrooms widely consumed in Italy. *Food Chemistry, 73*(3), 321-325.

8. Wada, T., Sumardika, I. W., Saito, S., Ruma, I. M. W., Kondo, E., Shibukawa, M., Sakaguchi, M. (2017). Identification of a novel component leading to anti-tumor activity besides the major ingredient cordycepin in *Cordyceps militaris* extract. *Journal of Chromatography B, 1061*, 209-219.

9. Qu, L., Li, S., Zhuo, Y., Chen, J., Qin, X., Guo, G. (2017). Anticancer effect of triterpenes from *Ganoderma lucidum* in human prostate cancer cells. *Oncology Letters, 14*(6), 7467-7472.

10. Wang, X., Sun, D., Tai, J., Wang, L. (2017). Ganoderic acid A inhibits proliferation and invasion, and promotes apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Molecular Medicine Reports, 16*(4), 3894-3900.

11. Thongbai, B., Rapior, S., Hyde, K.D., Wittstein, K., Sadler, M. (2015). *Hericium erinaceus*, an amazing medicinal mushroom. *Mycological Progress, 14***(**91),1-23.

12. Salmones W. (2017). Medicinal Properties and Clinical Effects of Medicinal Mushrooms Zied D.C ve Pardo-Giménez A. (Eds.), Edible and Medicinal Mushrooms: Technology and Applications, Wiley Blackwell, England, p.504.

13. Ferreira, C.F.R., Vaz J.A., Vasconcelos, M. H., Martins, A.R.L. (2010). Compounds from wild mushrooms with antitumor potential. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 10*(5), 424-436.

14. Ferreira, I. C., Heleno, S. A., Reis, F. S., Stojkovic, D., Queiroz, M. J. R., Vasconcelos, M. H., Sokovic, M. (2015). Chemical features of *Ganoderma* polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities. *Phytochemistry, 114*, 38-55.

15. Ravi, B., Renitta, R. E., Prabha, M. L., Issac, R., Naidu, S. (2013). Evaluation of antidiabetic potential of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in alloxan-induced diabetic mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology, 35*(1), 101-109.

16. Schneider, I., Kressel, G., Meyer, A., Krings, U., Berger, R. G., Hahn, A. (2011). Lipid lowering effects of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in humans. *Journal of Functional Foods, 3*(1), 17-24.

17. Lim, W.Z., Cheng, P.G., Abdulrahman, A.Y., Teoh, T.C. (2020) The identification of active compounds in *Ganoderma lucidum* var. *antler* extract inhibiting dengue virus serine protease and its computational studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *38(*14), 4273-4288.

18. Kosanic, M., Rankovic, B., Dasic, M. (2013). Antioxidant and antimicrobial properties of mushrooms. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, *19*(5), 1040-1046.

19. Wang, Q., Wang, F., Xu, Z., & Ding, Z. (2017). Bioactive mushroom polysaccharides: a review on monosaccharide composition, biosynthesis and regulation. *Molecules, 22*(6): 955, 1-13.

20. Aleem, E. (2013). β-Glucans and their applications in cancer therapy: focus on human studies. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 13*(5), 709-719.

21. Wang, Y., Liu, Y., Yu, H., Zhou, S., Zhang, Z., Wu, D., Zhang, J. (2017). Structural characterization and immuno-enhancing activity of a highly branched water-soluble β-glucan from the spores of *Ganoderma lucidum*. *Carbohydrate Polymers, 167*, 337-344.

22. Ramberg, J. E., Nelson, E. D., Sinnott, R. A. (2010). Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature. *Nutrition Journal*, 9(1), 1-22.

23. Amdekar, S. (2016). *Ganoderma lucidum* (Reishi): source of pharmacologically active compounds. *Current Science, 111*(6), 976-978.

24. Khatian, N., Aslam, M. (2018). A review of *Ganoderma lucidum* (Reishi): A miraculous medicinal mushroom. *Inventi Rapid: Ethnopharmacology*, *4*, 1-6.

25. Loyd, A. L., Richter, B. S., Jusino, M. A., Truong, C., Smith, M. E., Blanchette, R. A., Smith, J. A. (2018). Identifying the "mushroom of immortality": assessing the *Ganoderma* species composition in commercial Reishi products. *Frontiers in Microbiology, 9*:1557, 1-14.

26. Nandi, S., Sikder, R., Acharya, K. (2019). Secondary metabolites of mushrooms: A potential source for anticancer therapeutics with translational opportunities. *In Advancing Frontiers in Mycology & Mycotechnology*, Springer, Singapore, p.563.

27. Qi, F., Zhao, L., Zhou, A., Zhang, B., Li, A., Wang, Z., Han, J. (2015). The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer. *Bioscience Trends*, *9*(1), 16-34.

28. Lee, H. H., Lee, S., Lee, K., Shin, Y. S., Kang, H., Cho, H. (2015). Anti-cancer effect of Cordyceps militaris in human colorectal carcinoma RKO cells via cell cycle arrest and mitochondrial apoptosis. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, *23*(1), 1-8.

29. Tomonobu, N., Komalasari, N. L. G. Y., Sumardika, I. W., Jiang, F., Chen, Y., Yamamoto, K. I., Sakaguchi, M. (2020). Xylitol acts as an anticancer monosaccharide to induce selective cancer death via regulation of the glutathione level. *Chemico-Biological Interactions*, *324*, 109085, 1-13.

30. Huo, X., Liu, C., Bai, X., Li, W., Li, J., Hu, X., Cao, L. (2017). Aqueous extract of Cordyceps sinensis potentiates the antitumor effect of DDP and attenuates therapy-associated toxicity in

non-small cell lung cancer via IκBα/NFκB and AKT/MMP2/MMP9 pathways. *Rsc Advances*, *7*(60), 37743-37754.

31. Jin, Y., Meng, X., Qiu, Z., Su, Y., Yu, P., Qu, P. (2018). Anti-tumor and anti-metastatic roles of cordycepin, one bioactive compound of *Cordyceps militaris*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *25*(5), 991-995.

32. Xu, Z., Chen, X., Zhong, Z., Chen, L., Wang, Y. (2011). *Ganoderma lucidum* polysaccharides: immunomodulation and potential anti-tumor activities. *The American Journal of Chinese Medicine*, *39*(1), 15-27.

33. Wu, K., Na, K., Chen, D., Wang, Y., Pan, H., Wang, X. (2018). Effects of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 on *Ganoderma lucidum* polysaccharides-induced apoptosis of human prostate cancer PC-3 cells. *International Journal of Oncology*, *53*(6), 2356-2368.

34. Sohretoglu, D., Huang, S. (2018). *Ganoderma lucidum* polysaccharides as an anti-cancer agent. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, *18*(5), 667-674.

35. Zhao, R. L., He, Y. M. (2018). Network pharmacology analysis of the anti-cancer pharmacological mechanisms of *Ganoderma lucidum* extract with experimental support using Hepa1-6-bearing C57 BL/6 mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *210*, 287-295.

36. Martínez-Montemayor, M. M., Ling, T., Suárez-Arroyo, I. J., Ortiz-Soto, G., Santiago-Negrón, C. L., Lacourt-Ventura, M. Y., Rivas, F. (2019). Identification of biologically active *Ganoderma lucidum* compounds and synthesis of improved derivatives that confer anticancer activities in vitro. *Frontiers in Pharmacology*, *10*:115, 1-17.

37. Lavi, I., Friesem, D., Geresh, S., Hadar, Y., Schwartz, B. (2006). An aqueous polysaccharide extract from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus* induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects on HT-29 colon cancer cells. *Cancer Letters*, *244*(1), 61-70.

38. Gu, Y. H., Sivam, G. (2006). Cytotoxic effect of oyster mushroom *Pleurotus ostreatus* on human androgen-independent prostate cancer PC-3 cells. *Journal of Medicinal Food*, *9*(2), 196-204.

39. Martin, K. R., Brophy, S. K. (2010). Commonly consumed and specialty dietary mushrooms reduce cellular proliferation in MCF-7 human breast cancer cells. *Experimental Biology and Medicine*, *235*(11), 1306-1314.

40. Tong, H., Xia, F., Feng, K., Sun, G., Gao, X., Sun, L., Sun, X. (2009). Structural characterization and in vitro antitumor activity of a novel polysaccharide isolated from the fruiting bodies of *Pleurotus ostreatus*. *Bioresource Technology*, *100*(4), 1682-1686.

41. Hassan, M. A. A., Rouf, R., Tiralongo, E., May, T. W., Tiralongo, J. (2015). Mushroom lectins: specificity, structure and bioactivity relevant to human disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(4), 7802-7838.

42. Sałata, A., Lemieszek, M., Parzymies, M. (2018). The nutritional and health properties of an oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus* (Jacq. Fr) P. Kumm.). *Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus*, *17*, 185-197.

43. Refaie, F. M., Esmat, A. Y., Daba, A. S., Osman, W. M., Taha, S. M. (2010). Hepatoprotective activity of polysaccharopeptides from *Pleurotus ostreatus* mycelium on thioacetamide-intoxicated mice. *Micologia Aplicada International*, *22*(1), 1-13.

44. Wu, X., Zheng, S., Cui, L., Wang, H., & Ng, T. B. (2010). Isolation and characterization of a novel ribonuclease from the pink oyster mushroom *Pleurotus djamor*. *The Journal of General and Applied Microbiology*, *56*(3), 231-239.

45. Jing, X., Mao, D., Geng, L., Xu, C. (2013). Medium optimization, molecular characterization, and bioactivity of exopolysaccharides from *Pleurotus eryngii*. *Archives of Microbiology*, *195*(10-11), 749-757.

46. Ma, G., Yang, W., Mariga, A. M., Fang, Y., Ma, N., Pei, F., Hu, Q. (2014). Purification, characterization and antitumor activity of polysaccharides from *Pleurotus eryngii* residue. *Carbohydrate Polymers*, *114*, 297-305.

47. Wu, J. Y., Chen, C. H., Chang, W. H., Chung, K. T., Liu, Y. W., Lu, F. J., Chen, C. H. (2011). Anti-cancer effects of protein extracts from *Calvatia lilacina*, *Pleurotus ostreatus* and *Volvariella volvacea*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2011*, 1-10.

48. Wiater, A., Paduch, R., Pleszczyńska, M., Próchniak, K., Choma, A., Kandefer-Szerszeń, M., Szczodrak, J. (2011). α-(1→ 3)-d-Glucans from fruiting bodies of selected macromycetes fungi and the biological activity of their carboxymethylated products. *Biotechnology Letters*, *33*(4), 787-795.

49. Wiater, A., Paduch, R., Choma, A., Sylwia, S., Pleszczynska, M., Tomczyk, M., Janusz, S. (2015). (1→ 3)-α-D-Glucans from Aspergillus spp.: structural characterization and biological study on their carboxymethylated derivatives. *Current Drug Targets*, *16*(13), 1488-1494.

50. Sharif, S., Atta, A., Huma, T., Shah, A. A., Afzal, G., Rashid, S., Mustafa, G. (2018). Anticancer, antithrombotic, antityrosinase, and anti-α-glucosidase activities of selected wild and commercial mushrooms from Pakistan. *Food Science and Nutrition*, *6*(8), 2170-2176.

51. Facchini, J. M., Alves, E. P., Aguilera, C., Gern, R. M. M., Silveira, M. L. L., Wisbeck, E., Furlan, S. A. (2014). Antitumor activity of *Pleurotus ostreatus* polysaccharide fractions on Ehrlich tumor and Sarcoma 180. *International Journal of Biological Macromolecules*, *68*, 72-77.

52. Zhang, Y., Li, Q., Shu, Y., Wang, H., Zheng, Z., Wang, J., Wang, K. (2015). Induction of apoptosis in S180 tumour bearing mice by polysaccharide from *Lentinus edodes* via mitochondria apoptotic pathway. *Journal of Functional Foods*, *15*, 151-159.

53. Finimundy, T. C., Scola, G., Scariot, F. J., Dillon, A. J., Moura, S., Echeverrigaray, S., Roesch-Ely, M. (2018). Extrinsic and intrinsic apoptotic responses induced by shiitake culinary-medicinal mushroom *Lentinus edodes (Agaricomycetes)* aqueous extract against a larynx carcinoma cell line. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, *20*(1), 31-46.

54. Zhang, Y., Ma, G., Fang, L., Wang, L., Xie, J. (2014). The immunostimulatory and anti-tumor activities of polysaccharide from *Agaricus bi*sporus (brown). *Journal of Food and Nutrition Research*, *2*(3), 122-126.

55. Smiderle, F. R., Ruthes, A. C., van Arkel, J., Chanput, W., Iacomini, M., Wichers, H. J., Van Griensven, L. J. (2011). Polysaccharides from *Agaricus bisporus* and *Agaricus brasiliensis*

show similarities in their structures and their immunomodulatory effects on human monocytic THP-1 cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *11*(1), 1-11.

56. Pires, A. D. R. A., Ruthes, A. C., Cadena, S. M. S. C., Iacomini, M. (2017). Cytotoxic effect of a mannogalactoglucan extracted from *Agaricus bisporus* on HepG2 cells. *Carbohydrate polymers*, *170*, 33-42.

57. Poyraz, B., Güneş, H., Bahar, T. Ü. L., Sermenli, H. B. (2015). Antibacterial and antitumor activity of crude methanolic extracts from various macrofungi species. *Research Journal of Biology Sciences*, *8*(1), 5-10.

58. Song, F. Q., Liu, Y., Kong, X. S., Chang, W., Song, G. (2013). Progress on understanding the anticancer mechanisms of medicinal mushroom: *Inonotus obliquus*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *14*(3), 1571-1578.

59. Çöl B., Balcı E., Güneş H., Allı H. (2017). Schizophyllum commune Fr. türünden misel eldesi, moleküler tanımlanması ve antitümör etkisinin araştırılması: *Süleyman Demirel University Journal of Natural and Applied Sciences*,21(2) 586-591.

60. Kosanić, M., Ranković, B., Rančić, A., Stanojković, T. (2016). Evaluation of metal concentration and antioxidant, antimicrobial, and anticancer potentials of two edible mushrooms *Lactarius deliciosus* and *Macrolepiota procera*. *Journal of Food and Drug Analysis*, *24*(3), 477-484.

61. Xu, T., B Beelman, R.., D Lambert, J. (2012). The cancer preventive effects of edible mushrooms. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, *12*(10), 1255-1263.

62. Mei, Y., Zhu, H., Hu, Q., Liu, Y., Zhao, S., Peng, N., Liang, Y. (2015). A novel polysaccharide from mycelia of cultured *Phellinus linteus* displays antitumor activity through apoptosis. *Carbohydrate Polymers*, *124*, 90-97.

63. Lu, T. L., Huang, G. J., Lu, T. J., Wu, J. B., Wu, C. H., Yang, T. C., Chen, Y. F. (2009). Hispolon from *Phellinus linteus* has antiproliferative effects via MDM2-recruited ERK1/2 activity in breast and bladder cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, *47*(8), 2013-2021.

64. Huang, H. Y., Chieh, S. Y., Tso, T. K., Chien, T. Y., Lin, H. T., Tsai, Y. C. (2011). Orally administered mycelial culture of *Phellinus linteus* exhibits antitumor effects in hepatoma cell-bearing mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *133*(2), 460-466.

65. Pei, J. J., Wang, Z. B., Ma, H. L., Yan, J. K. (2015). Structural features and antitumor activity of a novel polysaccharide from alkaline extract of *Phellinus linteus* mycelia. *Carbohydrate Polymers*, *115*, 472-477.

66. Delmanto, R. D., de Lima, P. L. A., Sugui, M. M., da Eira, A. F., Salvadori, D. M. F., Speit, G., Ribeiro, L. R. (2001). Antimutagenic effect of *Agaricus blazei* Murrill mushroom on the genotoxicity induced by cyclophosphamide. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *496*(1-2), 15-21.

67. Niu, Y. C., Liu, J. C., Zhao, X. M., Wu, X. X. (2008). A low molecular weight polysaccharide isolated from *Agaricus blazei* suppresses tumor growth and angiogenesis in vivo. *Oncology Reports*, *21*(1), 145-152.

68. Matsushita, Y., Furutani, Y., Matsuoka, R., Furukawa, T. (2018). Hot water extract of *Agaricus blazei* Murrill specifically inhibits growth and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *18*(1), 1-11.

69. Masuda, Y., Inoue, M., Miyata, A., Mizuno, S., Nanba, H. (2009). Maitake β-glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosupression and nephrotoxicity of cisplatin in mice. *International Immunopharmacology*, *9*(5), 620-626.

70. Alonso, E. N., Orozco, M., Nieto, A. E., Balogh, G. A. (2013). Genes related to suppression of malignant phenotype induced by Maitake D-Fraction in breast cancer cells. *Journal of Medicinal Food*, *16*(7), 602-617.

71. He, Y., Li, X., Hao, C., Zeng, P., Zhang, M., Liu, Y., Zhang, L. (2018). *Grifola frondosa* polysaccharide: a review of antitumor and other biological activity studies in China. *Discovery Medicine*, *25*(138), 159-176.

72. Roca-Lema, D., Martinez-Iglesias, O., de Ana Portela, C. F., Rodríguez-Blanco, A., Valladares-Ayerbes, M., Díaz-Díaz, A., Figueroa, A. (2019). In vitro anti-proliferative and anti-invasive effect of polysaccharide-rich extracts from *Trametes versicolor* and *Grifola frondosa* in colon cancer cells. *International Journal of Medical Sciences*, *16*(2), 231.

73. Chang, H. H., Hsieh, K. Y., Yeh, C. H., Tu, Y. P., Sheu, F. (2010). Oral administration of an Enoki mushroom protein FVE activates innate and adaptive immunity and induces anti-tumor activity against murine hepatocellular carcinoma. *International Immunopharmacology*, *10*(2), 239-246.

74. Krasnopolskaya, L. M., Shuktueva, M. I., Avtonomova, A. V., Yarina, M. S., Dzhavakhyan, B. R., Isakova, E. B., Bukhman, V. M. (2016). Antitumor and antioxidant properties of water-soluble polysaccharides from submerged mycelium of *Flammulina velutipes*. *Antibiotiki i khimioterapiia= Antibiotics and Chemoterapy*, *61*(11-12), 16-20.

75. Latha, K., Baskar, R. (2014). Comparative study on the production, purification and characterization of exopolysaccharides from oyster mushrooms, *Pleurotus florida* and *Hypsizygus ulmarius* and their applications. In Proceedings of 8th International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products (ICMBMP8), *I&II*, 192-198.

76. Phaniendra, A., Jestadi, D. B., Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, *30*(1), 11-26.

77. Nimse, S. B., Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *The Royal Society of Chemistry Advances*, *5*(35), 27986-28006.

78. Hochmann, M. (1988). Les annotations marginales de Federico Zuccaro à un exemplaire des «Vies» de Vasari. La réaction anti-vasarienne à la fin du XVIe siècle. *Revue de l'Art*, *80*(1), 64-71.

79. Botterweck, A. A. M., Verhagen, H., Goldbohm, R. A., Kleinjans, J., Van den Brandt, P. A. (2000). Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands cohort study. *Food and Chemical Toxicology*, *38*(7), 599-605.

80. Babu, D. R., Rao, G. N. (2013). Antioxidant properties and electrochemical behavior of cultivated commercial Indian edible mushrooms. *Journal of Food Science and Technology*, *50*(2), 301-308.

81. Atila, F., Tuzel, Y., Fernández, J. A., Cano, A. F., Sen, F. (2018). The effect of some agro–industrial wastes on yield, nutritional characteristics and antioxidant activities of *Hericium erinaceus* isolates. *Scientia Horticulturae*, *238*, 246-254.

82. Gąsecka, M., Siwulski, M., Magdziak, Z., Budzyńska, S., Stuper-Szablewska, K., Niedzielski, P., Mleczek, M. (2020). The effect of drying temperature on bioactive compounds and antioxidant activity of Leccinum scabrum (Bull.) Gray and Hericium erinaceus (Bull.) Pers. *Journal of Food Science and Technology*, *57*(2), 513-525.

83. Côté, J., Caillet, S., Doyon, G., Sylvain, J. F., Lacroix, M. (2010). Analyzing cranberry bioactive compounds. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *50*(9), 872-888.

84. Palacios, I., Lozano, M., Moro, C., D'arrigo, M., Rostagno, M. A., Martínez, J. A., Villares, A. (2011). Antioxidant properties of phenolic compounds occurring in edible mushrooms. *Food Chemistry*, *128*(3), 674-678.

85. Wong, K. H., Sabaratnam, V., Abdullah, N., Kuppusamy, U. R., Naidu, M. (2009). Effects of cultivation techniques and processing on antimicrobial and antioxidant activities of *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. extracts. *Food Technology and Biotechnology*, *47*(1), 47-55.

86. Atila, F. (2019). Comparative evaluation of the antioxidant potential of Hericium erinaceus, Hericium americanum and Hericium coralloides. *Acta Scientiarum Polonorum. Hortorum Cultus*, *18*(6), 97-106.

87. Woldegiorgis, A. Z., Abate, D., Haki, G. D., Ziegler, G. R. (2014). Antioxidant property of edible mushrooms collected from Ethiopia. *Food Chemistry*, *157*, 30-36.

88. Rajasekaran, M., Kalaimagal, C. (2011). In vitro antioxidant activity of ethanolic extract of a medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum*. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *3*(9), 1427.

89. Kozarski, M., Klaus, A., Niksic, M., Jakovljevic, D., Helsper, J. P., Van Griensven, L. J. (2011). Antioxidative and immunomodulating activities of polysaccharide extracts of the medicinal mushrooms *Agaricus bisporus, Agaricus brasiliensis, Ganoderma lucidum* and *Phellinus linteus*. *Food chemistry*, *129*(4), 1667-1675.

90. Abdullah, N., Ismail, S. M., Aminudin, N., Shuib, A. S., Lau, B. F. (2012). Evaluation of selected culinary-medicinal mushrooms for antioxidant and ACE inhibitory activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2012*, 1-12.

91. Fasoranti, O., Ogidi, C. O., Oyetayo, V. O. (2019). Nutrient contents and antioxidant properties of *Pleurotus* spp. cultivated on substrate fortified with Selenium. *Current Research Environmentaland Applied Mycology*, *9*, 66-76.

92. Jayakumar, T., Ramesh, E., Geraldine, P. (2006). Antioxidant activity of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl4-induced liver injury in rats. *Food and Chemical Toxicology*, *44*(12), 1989-1996.

93. Jayakumar, T., Sakthivel, M., Thomas, P. A., Geraldine, P. (2008). *Pleurotus ostreatus*, an oyster mushroom, decreases the oxidative stress induced by carbon tetrachloride in rat kidneys, heart and brain. *Chemico-Biological Interactions*, *176*(2-3), 108-120.

94. Nada, S. A., Omara, E. A., Abdel-Salam, O. M., Zahran, H. G. (2010). Mushroom insoluble polysaccharides prevent carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, *48*(11), 3184-3188.

95. Liu, J., Jia, L., Kan, J., Jin, C. H. (2013). In vitro and in vivo antioxidant activity of ethanolic extract of white button mushroom (*Agaricus bisporus*). *Food and Chemical Toxicology*, *51*, 310-316.

96. Xu, W. W., Li, B., Lai, E. T. C., Chen, L., Huang, J. J. H., Cheung, A. L. M., Cheung, P. C. K. (2014). Water extract from *Pleurotus pulmonarius* with antioxidant activity exerts in vivo chemoprophylaxis and chemosensitization for liver cancer. *Nutrition and Cancer*, *66*(6), 989-998.

97. Meng, F., Zhou, B., Lin, R., Jia, L., Liu, X., Deng, P., Zhang, J. (2010). Extraction optimization and in vivo antioxidant activities of exopolysaccharide by *Morchella esculenta* SO-01. *Bioresource Technology*, *101*(12), 4564-4569.

98. Jayakumar, T., Thomas, P. A., Sheu, J. R., & Geraldine, P. (2011). In-vitro and in-vivo antioxidant effects of the oyster mushroom *Pleurotus ostreatus*. *Food Research International*, *44*(4), 851-861.

99. You, R., Wang, K., Liu, J., Liu, M., Luo, L., Zhang, Y. (2011). A comparison study between different molecular weight polysaccharides derived from *Lentinus edodes* and their antioxidant activities in vivo. *Pharmaceutical Biology*, *49*(12), 1298-1305.

100. Yan, J. K., Wang, Y. Y., Ma, H. L., Wang, Z. B., Pei, J. J. (2016). Structural characteristics and antioxidant activity in vivo of a polysaccharide isolated from *Phellinus linteus* mycelia. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, *65*, 110-117.

101. Barros, L., Calhelha, R. C., Vaz, J. A., Ferreira, I. C., Baptista, P., Estevinho, L. M. (2007). Antimicrobial activity and bioactive compounds of Portuguese wild edible mushrooms methanolic extracts. *European Food Research and Technology*, *225*(2), 151-156.

102. Skalicka-Wozniak, K., Szypowski, J., Los, R., Siwulski, M., Sobieralski, K., Glowniak, K., Malm, A. (2012). Evaluation of polysaccharides content in fruit bodies and their antimicrobial activity of four Ganoderma lucidum (W Curt.: Fr.) P. Karst. strains cultivated on different wood type substrates. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, *81*(1).

103. Tamilselvan, N., Rajesh, K. (2019). Antimicrobial efficacy of medicinal mushroom Ganoderma lucidum, *International Journal of Trend in Scientific Research and Development*, *5(*1), 1798-1800.

104. Ramesh, C. H., Pattar, M. G. (2010). Antimicrobial properties, antioxidant activity and bioactive compounds from six wild edible mushrooms of western ghats of Karnataka, India. *Pharmacognosy Research*, *2*(2), 107-112.

105. Getha, K., Hatsu, M., Wong, H. J., Lee, S. S. (2009). Submerged cultivation of basidiomycete fungi associated with root diseases for production of valuable bioactive metabolites. *Journal of Tropical Forest Science*, *(21)*1, 1-7.

106. Suseem, S. R., Saral, A. M. (2013). Analysis on essential fatty acid esters of mushroom pleurotus eous and its antibacterial activity. *Asian Journal of Pharmaceutical Clinical Research*, *6*(1), 188-91.

107. Kosanić, M., Ranković, B., Dašić, M. (2012). Mushrooms as possible antioxidant and antimicrobial agents. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, *11*(4), 1095-1102.

108. Moglad, E. H., Saadabi, A. M. (2012). Screening of antimicrobial activity of wild mushrooms from Khartoum State of Sudan. *Microbiology Journal*, *2*(2), 64-69.

109. Hussein, A. R., Ali, E. M., Hamid, E. (2018). Antibacterial activity of alcoholic and aqueous extracts of *Agaricus bisporus* against food borne bacterial pathogens. *Al-Nahrain Journal of Science*, *21*(1), 111-114.

110. Waqas, H. M., Akbar, M., Khalil, T., Ishfaq, M., Aslam, N., Chohan, S. A., Iqbal, M. S. (2018). Identıfıcatıon of natural antifungal constituents from *Agaricus Bisporus* (Je Lange) Imbach. *Applied Ecology and Environmental Research*, *16*(6), 7937-7951.

111. Casaril, K. B. P. B., Kasuya, M. C. M., Vanetti, M. C. D. (2011). Antimicrobial activity and mineral composition of shiitake mushrooms cultivated on agricultural waste. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, *54*(5), 991-1002.

112. Heleno, S. A., Barros, L., Martins, A., Morales, P., Fernández-Ruiz, V., Glamoclija, J., Ferreira, I. C. (2015). Nutritional value, bioactive compounds, antimicrobial activity and bioaccessibility studies with wild edible mushrooms. *LWT-Food Science and Technology*, *63*(2), 799-806.

113. Chowdhury, M. M. H., Kubra, K., Ahmed, S. R. (2015). Screening of antimicrobial, antioxidant properties and bioactive compounds of some edible mushrooms cultivated in Bangladesh. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, *14*(1), 8.

114. Stanley, H. O., Onwuna, D. B., Ugboma, C. J. (2018). The antimicrobial activity of sclerotia of *Pleurotus tuberregium* (Osu) on some clinical isolates. *Journal of Advances in Microbiology*, *(8)*4:1-4.

115. Al-Faqeeh, L. A. S., Naser, R., SR., K., Khan, S. W. (2019). TLC and FTIR analyses of *Hypsizygus ulmarius* (Bull.) fruiting bodies. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*, 17, 61-71.

116. Dong, Y., Zhang, J., Gao, Z., Zhao, H., Sun, G., Wang, X., Jia, L. (2019). Characterization and anti-hyperlipidemia effects of enzymatic residue polysaccharides from *Pleurotus ostreatus*. *International Journal of Biological Macromolecules*, *129*, 316-325.

117. Nwobi, N. L., Usiobeigbe, O. S., Osaro, R. O., Nwobi, J. C. (2019). Ameliorative effect of *Pleurotus ostreatus* on lipid levels and atherogenic indices in hyperlipidemic rats. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*,*(8)3-4*, 1-6.

118. Piskov, S., Timchenko, L., Grimm, W. D., Rzhepakovsky, I., Avanesyan, S., Sizonenko, M., Kurchenko, V. (2020). Effects of various drying methods on some physico-chemical properties and the antioxidant profile and ACE inhibition activity of oyster mushrooms (*Pleurotus ostreatus*). *Foods*, *9*(2):160, 1-26.

119. Anandhi, R., Annadurai, T., Anitha, T. S., Muralidharan, A. R., Najmunnisha, K., Nachiappan, V., Geraldine, P. (2013). Antihypercholesterolemic and antioxidative effects of an extract of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, and its major constituent, chrysin, in Triton WR-1339-induced hypercholesterolemic rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *69*(2), 313-323.

120. Jeong, S. C., Jeong, Y. T., Yang, B. K., Islam, R., Koyyalamudi, S. R., Pang, G., Song, C. H. (2010). White button mushroom (*Agaricus bisporus*) lowers blood glucose and cholesterol levels in diabetic and hypercholesterolemic rats. *Nutrition Research*, *30*(1), 49-56.

121. Priya, G., Chellaram, C. (2011). In vivo Anti–hyperlipidemic effects of edible mushroom, *Agaricus bisporus*. *Advanced Biotechnology*, *10*(7), 38-40.

122. Balakrishnan, P., Loganayagi, C. T. (2018). Antihyperglycemic activity of *Agaricus bisporus* mushroom extracts on alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharma Research Health Science*, *6*(2), 2475-79.

123. Kała, K., Kryczyk-Poprawa, A., Rzewińska, A., Muszyńska, B. (2020). Fruiting bodies of selected edible mushrooms as a potential source of lovastatin. *European Food Research and Technology*, *246*(4), 713-722.

124. Chen, J., Mao, D., Yong, Y., Li, J., Wei, H., Lu, L. (2012). Hepatoprotective and hypolipidemic effects of water-soluble polysaccharidic extract of Pleurotus eryngii. *Food Chemistry*, *130*(3), 687-694.

125. Chen, L., Zhang, Y., Sha, O., Xu, W., Wang, S. (2016). Hypolipidaemic and hypoglycaemic activities of polysaccharide from *Pleurotus eryngii* in Kunming mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, *93*, 1206-1209.

126. Xu, N., Ren, Z., Zhang, J., Song, X., Gao, Z., Jing, H., Jia, L. (2017). Antioxidant and anti-hyperlipidemic effects of mycelia zinc polysaccharides by *Pleurotus eryngii* var. tuoliensis. *International Journal of Biological Macromolecules*, *95*, 204-214.

127. Zhang, C., Li, J., Wang, J., Song, X., Zhang, J., Wu, S., Jia, L. (2017). Antihyperlipidaemic and hepatoprotective activities of acidic and enzymatic hydrolysis exopolysaccharides from *Pleurotus eryngii* SI-04. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *17*(1), 1-11.

128. Zhang, C., Zhang, L., Liu, H., Zhang, J., Hu, C., Jia, L. (2018). Antioxidation, anti-hyperglycaemia and renoprotective effects of extracellular polysaccharides from *Pleurotus eryngii* SI-04. *International Journal of Biological Macromolecules*, *111*, 219-228.

129. Sarker, M.M.R. (2015). Antihyperglycemic, insulin-sensitivity and anti-hyperlipidemic potential of *Ganoderma lucidum*, a dietary mushroom, on alloxan-and glucocorticoid-induced diabetic Long-Evans rats. *Functional Foods in Health and Disease*, *5*(12), 450-466.

130. Meneses, M. E., Martínez-Carrera, D., Torres, N., Sánchez-Tapia, M., Aguilar-López, M., Morales, P., Tovar, A.R.(2016). Hypocholesterolemic properties and prebiotic effects of Mexican *Ganoderma lucidum* in C57BL/6 mice. *PloS one*, *11*(7): e0159631.

131. Xu, Y., Zhang, X., Yan, X. H., Zhang, J. L., Wang, L. Y., Xue, H., Liu, X. J. (2019). Characterization, hypolipidemic and antioxidant activities of degraded polysaccharides from Ganoderma lucidum. *International Journal of Biological Macromolecules*, *135*, 706-716.

132. Li, L., Xu, J. X., Cao, Y. J., Lin, Y. C., Guo, W. L., Liu, J. Y., Rao, P. F. (2019). Preparation of Ganoderma lucidum polysaccharide-chromium (III) complex and its hypoglycemic and hypolipidemic activities in high-fat and high-fructose diet-induced pre-diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, *140*, 782-793.

133. Wang, L., Xu, N., Zhang, J., Zhao, H., Lin, L., Jia, S., Jia, L. (2015). Antihyperlipidemic and hepatoprotective activities of residue polysaccharide from *Cordyceps militaris* SU-12. *Carbohydrate Polymers*, *131*, 355-362.

134. Liu, R. M., Dai, R., Luo, Y., Xiao, J. H. (2019). Glucose-lowering and hypolipidemic activities of polysaccharides from *Cordyceps taii* in streptozotocin-induced diabetic mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *19*(1), 230.

135. Yoon, K. N., Alam, N., Lee, J. S., Cho, H. J., Kim, H. Y., Shim, M. J., Lee, T. S. (2011). Antihyperlipidemic effect of dietary *Lentinus edodes* on plasma, feces and hepatic tissues in hypercholesterolemic rats. *Mycobiology*, *39*(2), 96-102.

136. Yang, H., Hwang, I., Kim, S., Hong, E. J., Jeung, E. B. (2013). *Lentinus edodes* promotes fat removal in hypercholesterolemic mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *6*(6), 1409-1413.

137. Zhang, Y., Hu, T., Zhou, H., Zhang, Y., Jin, G., Yang, Y. (2016). Antidiabetic effect of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, *83*, 126-132.

138. Pandimeena, M., Prabu, M., Sumathy, R., Kumuthakalavalli, R. (2015). Evaluation of phytochemicals and in vitro anti-inflammatory, anti-diabetic activity of the white oyster mushroom, *Pleurotus florida*. *International Research Journal of Pharmaceuticaland Applied Science*, *5*, 16-21.

139. Khatun, S., Islam, A., Guler, P., Cakilcioglu, U., Chatterjee, N. C. (2013). Hypoglycemic activity of a dietary mushroom *Pleurotus florida* on alloxan induced diabetic rats. *Biological Diversity Conservation.*, *6*, 91-96.

140. Balaji, P., Madhanraj, R., Rameshkumar, K., Veeramanikandan, V., Eyini, M., Arun, A., Mahmoud, A. H. (2020). Evaluation of antidiabetic activity of *Pleurotus pulmonarius* against streptozotocin-nicotinamide induced diabetic wistar albino rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *27*(3), 913-924.

141. Ng, S. H., Zain, M., Shazwan, M., Zakaria, F., Ishak, W., Rosli, W., Nizam, W. A. (2015). Hypoglycemic and antidiabetic effect of *Pleurotus sajor-caju* aqueous extract in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *BioMed Research International*, *2015*, Article ID 214918

142. Etewa, R. L., Mohamed, H. (2010). Hypoglycemic effect of button (*Agaricus bisporus*) and oyster (pleurotus ostreatus) mushrooms on streptozotocin induced diabetic mice. *Biohealth Science Bulletin*, 2(2), 48-51.

143. Kumar, P. M. R., Kumar, M. S., Manivel, A., Mohan, S. C. (2018). Structural Characterization and Anti-Diabetic Activity of Polysaccharides from Agaricus bisporus Mushroom. Phytochemistry, *12*(1), 14-20.

144. Zaid, O. A. A., Sonbaty, S. E., Neama, M. A. Anti-diabetic activity of Agaricus bisporus: A biochemical and pathological study. *International Journal of Pharma Science*, *7*(2), 1740-1745.

145. Balakrishnan, P., Loganayagi, C. T. (2018). Antihyperglycemic activity of *Agaricus bisporus* mushroom extracts on alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharma Research and Health Science*, *6*(2), 2475-2479.

146. Kim, H. M., Kang, J. S., Kim, J. Y., Park, S. K., Kim, H. S., Lee, Y. J., Han, S. B. (2010). Evaluation of antidiabetic activity of polysaccharide isolated from *Phellinus linteus* in non-obese diabetic mouse. *International Immunopharmacology*, *10*(1), 72-78.

147. Zhang, L., Liu, Y., Ke, Y., Liu, Y., Luo, X., Li, C., Hu, B. (2018). Antidiabetic activity of polysaccharides from *Suillellus luridus* in streptozotocin-induced diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, *119*, 134-140.

148. Stojkovic, D., Smiljkovic, M., Ciric, A., Glamoclija, J., Van Griensven, L., Ferreira, I. C., Sokovic, M. (2019). An insight into antidiabetic properties of six medicinal and edible mushrooms: Inhibition of α-amylase and α-glucosidase linked to type-2 diabetes. *South African Journal of Botany*, *120*, 100-103.

149. Vincent, M., Philippe, E., Everard, A., Kassis, N., Rouch, C., Denom, J., Migrenne, S. (2013). Dietary supplementation with *Agaricus blazei* Murill extract prevents diet-induced obesity and insulin resistance in rats. *Obesity*, *21*(3), 553-561.

150. Chen, L., Zhang, Y., Sha, O., Xu, W., Wang, S. (2016). Hypolipidaemic and hypoglycaemic activities of polysaccharide from *Pleurotus eryngii* in Kunming mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, *93*, 1206-1209.

151. Oluba, O. M., Onyeneke, E. C., Ojieh, G. C., Idonije, B.O. (2010). Evaluation of the hypoglycemic effect of aqueous extract of *Ganoderma lucidum* on STZ-induced diabetic wistar rats. *Annals of Biological Research*, *1*(3), 41-49.

152. Ma, H. T., Hsieh, J. F., Chen, S. T. (2015). Anti-diabetic effects of *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*, *114*, 109-113.

153. Xiao, C., Wu, Q., Zhang, J., Xie, Y., Cai, W., Tan, J. (2017). Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *196*, 47-57.

154. Guo, W. L., Shi, F. F., Li, L., Xu, J. X., Chen, M., Wu, L., Zhang, Y. Y. (2019). Preparation of a novel *Grifola frondosa* polysaccharide-chromium (III) complex and its hypoglycemic and hypolipidemic activities in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, *131*, 81-88.

155. Kou, L., Du, M., Liu, P., Zhang, B., Zhang, Y., Yang, P., Wang, X. (2019). Anti-diabetic and anti-nephritic activities of *Grifola frondosa* mycelium polysaccharides in diet-streptozotocin-induced diabetic rats via modulation on oxidative stress. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, *187*(1), 310-322.

156. Chen, Y., Liu, Y., Sarker, M. M. R., Yan, X., Yang, C., Zhao, L., Zhao, C. (2018). Structural characterization and antidiabetic potential of a novel heteropolysaccharide from *Grifola frondosa* via IRS1/PI3K-JNK signaling pathways. *Carbohydrate Polymers*, *198*, 452-461.

157. Meera, K. S., Sudha, G., Rajathi, K., Manjusha, G. V. (2011). Antidiabetic effect of aqueous extract of *Hypsizygus ulmarius* on Streptozotocin-Nicotiinamide induced diabetic rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research, 1*(2),151-157.