Mantar ve Kanser: Olası Adjuvan Tedavi Ajanı Olarak Mantar

Mushrooms and Cancer: Mushroom as Possible Adjuvant Treatment Agent

Hande Mortaş[1], Gamze Akbulut[1]

[1] Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Mantar uzun yıllardan beri kanser hastalarının geleneksel tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda giderek artan araştırmalar da özellikle bazı mantar türlerinin kanser üzerine olumlu etkileri olduğunu kanıtlar niteliktedir. Mantar türleri antikanser etkilerini özellikle immünomodülatör özellikleri sayesinde göstermektedir. Mantarın bu özelliğini sağlayan bileşenlerin başında polisakkaritler gelirken özellikle β-D-glukanın daha ön plana çıktığı bildirilmiştir. Bu makalede, mantar ekstraktlarının kanser üzerine etkilerinin gösterildiği in vitro, in vivo ve kesitsel çalışmaların yanı sıra, mantar tüketiminin kanser üzerine etkilerinin gösterildiği müdahale çalışmaları da derlenerek mantarın kanser hastalarında adjuvan tedavi ajanı olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusu tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Mantar, kanser, kanserde tıbbi beslenme tedavisi*

ABSTRACT

Mushroom is used in conventional treatment of cancer patients for many years. In recent years, numerous studies present growing evidence that some species of mushroom have particularly beneficial effects on cancer. Anticancer effects of mushrooms are attributed especially to their immunomodulatory properties. Polysaccharides are the components providing this feature of mushroom. In particular, β-D-glucan has been reported to gain more importance as a polysaccharide. In this article, in addition to in vitro, in vivo and cross-sectional studies that demonstrate beneficial effects of mushroom on cancer, intervention studies on mushroom consumption were reviewed and the use of mushroom as an adjuvant therapy in cancer patients is discussed.

Keywords: *Mushroom, cancer, medical nutritional therapy in cancer*

GİRİŞ

Mantar, uzun yıllardan beri insan sağlığı üzerine bilinen etkileri nedeniyle batıda halk arasında, doğuda geleneksel tedavide kullanılan besinlerden birisi olmuştur (1). Mantarla ilgili yapılan çalışmalar insanlarda sınırlı olmasına karşın in vitro ve in vivo çalışmalarda immünomodülatör (2), antitümör (3), antimikrobiyal (4), hipokolesterolemik (5) etkileri gösterilmiştir.

Mantarda bulunan en etkili bileşenlerden birisi 1,6-dallanmış 1,3-β-glukan olarak belirtilmiştir. Bu bileşen etkisini (1) makrofaj aktivasyonuyla, (2) T yardımcı hücreleri ile naturel killer (NK) dengesini sağlayarak ve (3) sitokin üretimini uyarması sonucu immün sistemi stimüle edip tümör büyümesini inhibe edici özellik göstererek gerçekleştirir (6). Bu nedenlerle mantar polisakkaritlerinin geleneksel kanser tedavisinde adjuvan olarak değerlendirilmeye başlandığı bildirilmiştir (7). Mantar, tahıl, bazı bakteri ve deniz yosunları gibi farklı kaynaklardan elde edilen β-glukanlar dallanma, bağlantı bölgeleri ve molekül ağırlıkları açısından farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle mantarlardan elde edilen β-glukanlar yulaf ve arpadan elde edilenden farklı sağlık etkilerine neden olmaktadır. Yulaf ve arpadan elde edilen β-glukan daha çok kolesterol ve kan şekerini düşürücü etki gösterirken, mantardan elde edilen β-glukan ise immün sistemi güçlendirici ve antitümör etki göstermektedir (8,9).

İletişim/Correspondence:
Araş. Gör. Hande Mortaş
Emniyet Mah. Muammer Yaşar Bostancı Cad. No:16
Beşevler, Ankara, Türkiye

E-posta: *hndyilmaz@hotmail.com*
Geliş tarihi/Received: *07.10.2016*
Kabul tarihi/Accepted: *21.12.2016*

β-D-glukanın yapısal özellikleri ve antitümör etkisi arasındaki ilişki tanımlanmasına karşılık, polisakkaritin immunomodülatör etki mekanizması henüz netlik kazanmamıştır. Polisakkaritler tümör hücresi üzerine sitotoksik etki göstermemektedir. Ancak, konak aracılı immünomodülatör yanıtları arttırdığı gösterilmiştir (8). Yapılan son derlemelerde de, bazı mantar çeşitlerinden gelen diyet polisakkaritlerinin (glukanların) oral olarak alınmasının immünomodülatör etkiyi arttırdığı vurgulanmıştır (9-11).

Bu derlemede, mantarın kanser üzerine olan etkileri tartışılarak, gelecekte onkoloji hastalarında mantar tüketimine yönelik yapılacak diyet düzenlemelerine ve bu konuda yapılacak araştırmalara ışık olmak amaçlanmıştır.

Mantar Çalışmaları

Mantar ekstraktları ile yapılan çalışmaların çoğu küçük çaplı veya plasebo/kontrol grubu bulunmayan çalışmalar olmasıyla birlikte geneli, mantarların ve mantar ekstraktlarının koruyucu, güvenli ve genellikle de iyi tolere edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir (12-22).

Meme kanseri tanılı kadınlarla yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, mantar tüketim sıklığının ortalamasının, meme kanseri görülme riskiyle ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin menopoz sonrası kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (12). Ancak premenopozal kadınlarda yapılan başka bir çalışmada da post-menopozal kadınlarda olduğu gibi mantar tüketiminin artmasıyla birlikte meme kanseri riskinin azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada mantar tüketimi yüksek olan grupta meme kanseri riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin östrojen reseptör (+)/progesteron reseptör (+) tümöre sahip premenapozal kadınlarda, östrojen reseptör (-)/progesteron reseptör (-) tümöre sahip premenapozal kadınlara göre daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda mantarın meme kanserini önleyici etkisinin, östrojen reseptörü içeren tümörlerde daha güçlü olduğu sonucuna varılmıştır (13). Başka bir in vitro çalışmada da Coprinellus sp., Coprinus comatus, Flammulina velutipes ekstraktlarının östrojen reseptör (+) ve östrojen reseptör (-) olan meme kanseri hücre büyümesini anlamlı şekilde inhibe ettiği, bu aktivitelerin doz cevaplı olduğu ve reseptör düzeyine göre değişkenlik gösterdiği bulunmuştur (14).

Mantarların veya mantar ekstraktlarının servikal kanser, over ve endometrial kanser üzerine etki mekanizmalarıyla ilgili ise çok sınırlı bilgi bulunmaktadır. Ancak, kısıtlı sayıdaki kaynak, bu etkinin apoptozisin arttırılarak antiproliferatif etkiyle sağlandığını belirtmektedir (15,16).

Randomize plasebo kontrollü çift kör, Agaricus sylvaticus tür mantar verilen kolorektal kanser tanısı almış hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, oral olarak 30 mg/kg doz günde iki defa verildiğinde, hematolojik ve immünolojik parametrelerde iyileşme görüldüğü ve hastaların glisemik düzeylerinin de düştüğü saptanmıştır (17).

Phellinus gilvus'tan elde edilen doğal polisakkaritlerin hücre proliferasyonunda azalma ve doz cevaplı olarak hücre apoptozisinde artışa neden olduğu gastrik adenokarsinomalı insan modelinde in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Böylece tümör büyüme inhibisyonunda artış ve periton kanseri insidansında azalma sağlanmıştır (18).

Twardowski ve arkadaşları (19) beyaz düğme mantarı tozunun prostat hastalarının prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya katılan bireylerin hiçbirinde toksisite belirtileri gözlemlenmezken, günlük 8, 12 ve 14 g gibi değişen dozlarda beyaz düğme mantarı tozu alan bireylerin %36'sının PSA düzeyleri başlangıçtaki düzeyin altına düşmüştür. Bunun aksine, başka bir çalışmada da erken prostat kanseri evresinde olan 74 hastaya altı ay boyunca 4.5 g/gün mantar ekstraktı verilmiştir. Hastaların yalnızca birinde PSA düzeyinin %50'den fazla oranda düştüğü saptanmıştır. Çalışmada, kullanılan mantar misel ekstraktının prostat kanseri hastalarında etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (20). In vitro çalışmalarda da çeşitli mantarlar ve mantar ekstraktlarının prostat kanser hücresi proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir (21,22).

Mantarlardan Elde Edilen Polisakkaritlerin Antikanser Etkileri

Kanserle ilgili son yapılan araştırmalar, kanser hücrelerini ve bileşenlerini yok etmeye ve kanser biyojenezinden koruyucu rol oynayan biyolojik cevap modülatörlerine odaklanan immünoterapi üzerine yoğunlaşmıştır (23-25). Mantarlar da kansere karşı immünosötik etki göstermesiyle Kore, Çin, Japonya, Rusya, Amerika ve Kanada'da uzun süredir bilinmektedir (26).

Mantarın Antitümör Polisakkaritlerinin Bileşimleri

Polisakkaritler, birbirlerine glikosidik bağlarıyla bağlı monosakkarit polimerleridir. Bazı karbon atomları arasında kovalent bağlar da oluşabildiği için oldukça karmaşık moleküllerdir. Mantar polisakkaritleri ise çoğunlukla glukanlardır (10). Bazıları β-(1-3), (1-6) glikosidik bağlanırken, bazıları da α-(1-3) glikosidik bağlanır, ancak çoğu heteroglikandır. Sıklıkla asıl zincir, β-(1-3), β-(1-4) veya β-(1-3), β-(1-4)'ün β-(1-6) yan zinciriyle karışımıdır (9). Glukozun diğer D-monosakkaritleriyle polimeri olan hetero-β-D-glukanlar, antikanser aktivite göstermektedir. Ancak mantarlarda bulunan α-D-glukanlar'ın aynı antikanser etkiyi göstermedikleri bilinmektedir (26). Yapılan çalışmalarda, mantar polisakkaritlerinin antitümör etki gösterme düzeyleri farklıdır. Bu farklılık ise polisakkaritlerin suda çözünebilme yeteneğiyle ve dallanma oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Glukanların, asıl zincirinde β-(1-3) bağları bulunması gibi yapısal özellikleri ve ek olarak β-(1-6) dallanma noktalarına sahip olması antitümör aktivite göstermesini sağlamaktadır. Yalnızca β-(1-6) glikosidik bağ içeren β-glukanların çok sınırlı aktivite gösterdiği ya da hiç aktivite göstermediği belirtilmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı glukanların, düşük molekül ağırlıklılara göre daha yüksek oranda antitümör etki gösterdiği de bildirilmiştir (9,10,26). Anlaşılacağı gibi mantar polisakkaritlerinin antitümör etkinliğini gösterebilmesi için polisakkarit çeşidinin, polisakkarit bağlarının, moleküler ağırlıklarının etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır (27).

Polisakkaritlerin antikanser özellik gösterebilmesi için sahip olması gereken bazı özellikler aşağıda sıralanmaktadır (27):

- Şeker bileşimi: Polisakkaritlerin antikanser etkileri hetero β-glukan, heteroglukan, b-glukan-protein kompleksi, α-manno-β-glukan, α-glukan-protein kompleksi ve heteroglikan-protein kompleksi bileşenleri ile sayesinde gerçeklemektedir.
- Molekül ağırlığı: Yüksek molekül ağırlıklı glukanlar daha etkindir.
- Suda çözünebilirlik: Suda çözünebilen glukanların daha etkin olduğu belirtilmektedir.
- Glukoz bağları: Ana zincirde β-1-3 ve dallanma zincirinde β-1-6 bağları içeren glukanlar etkindir.
- Üçüncül yapı: Polisakkaritlerin üçüncül yapılarının bozulması, biyolojik aktivitesini azaltmaktadır.
- Dallanma derecesi: Dallanma oranı arttıkça molekül ağırlığının artmasına da bağlı olarak etkinlik artar.
- Farklı ligandların varlığı: Galaktoz, mannoz, fruktoz, ksiloz ve arabinoz polisakkaritlerin antikanser özelliklerini arttırmaktadır. Protein ligandı bulunması da antikanser etkisini arttırmaktadır.
- Kimyasal modifikasyon: Polisakkaritlerin oral olarak alımından sonra suda çözünebilirlik ve intestinal yüzey penetrasyonunun arttırılması gibi özelliklerini arttırmak amacıyla kimyasal modifikasyonlar yapılabilmektedir (27).

Kanser Tedavisinde Etkin Olan Mantar Polisakkaritleri

İmmünosötikler, oral olarak alındığında immünoterapötik etki gösteren bileşenlerdir. İn vitro çalışmalar ve hayvan çalışmalarında antikanser etkisinin ortaya çıkarıldığı 50'den fazla mantar bileşeni muhtemel immünosötik olarak değerlendirilmektedir. Bu immünosötik polisakkaritlerden de sıklıkla insan kanserleri

üzerindeki etkileri araştırılan türler: lentinan, şizofilan, bileşenle ilişkili aktif heksoz, maitake D-fraksiyonu, polisakkarit K olarak sıralanmaktadır (26).

Lentinan

Lentinan, Shiitake mantarından üretilen, asıl adı Lentinus edodes olan β-(1-3), β-(1-6) glukandır. Lentinan'ın, insan ve hayvan karsinomalarında antikanser etkisinin gösterildiği çalışmalar oldukça fazladır (28-30). Lentinan 1970'li yıllardan beri sıklıkla araştırılan ve antikanser etkileri gösterilen bir polisakkarittir. Çin ve Japonya'da klinik boyutta kemoterapiye adjuvan tedavi olarak kullanılan bir polisakkarittir. Lentinanın etkinliğini gösterebilmesinin, molekül ağırlığı ve yapısına bağlı olduğu bildirilmiştir (28). Lentinanın ürotelyal mesane kanseri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tanı almış hastalara tek başına lentinan veya kemoterapi veya lentinan ve kemoterapi kombinasyonu verilmiştir. Çalışmanın sonunda, lentinan ve kemoterapi kombinasyonunun birlikte uygulandığı hastalarda kanserli hücre proliferasyonunun önemli derecede inhibe edildiği saptanmıştır (29).

Şizofilan

Bu polisakkarit Schizophyllum commune mantarından elde edilen ve kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkilerinin gösterildiği bir bileşendir (31). Etki mekanizması lentinan ile benzerlik göstermektedir (27). Asıl zincirde β-(1-3) bağları içeren ve β-(1-6) dallanmaları olan glukandır (32). Yapılan çalışmalarda, baş-boyun ve rahim ağzı kanseri olan hastalarda radyoterapi veya kemoterapiyle kombine edilmiş tedavilerde başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (33-35).

Bileşenle İlişkili Aktif Heksoz (Active Hexose-Correlated Compound-AHCC)

Lentinus edodes gibi bazı mantar türlerinden elde edilmektedir. AHCC'nin antikanser etkileri özellikle Japonya'da yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (36-38). Japonya'da AHCC'nin kanser üzerine etkilerinin araştırılması için 1996 yılında AHCC Araştırma Birliği kurulmuştur (26).

Maitake Ekstraktları

Maitake olarak bilinen Grifola frondosa'dan elde edilen ekstraktların kanser üzerine etkinliği araştırma konuları arasındadır. Metastazı önlediği ve kanser hücre apoptozisini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (39,40).

Polisakkarit K

Hücresel immünitede etki gösteren bu mantar polisakkariti, krestin olarak isimlendirilmektedir. Krestinin, TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-8'i indüklediği belirlenmiştir (27).

Diyette Mantar Tüketimi ve Bazı Kanser Türleri ile İlişkisi

Meme kanseri, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda en çok ölüme yol açan kanser türlerinin başında gelmektedir. Toplam kanser olgularının %23'ünün, kanser nedeniyle gerçekleşen ölümlerin ise %14'ünün meme kanseri kaynaklı olduğu bildirilmiştir (41). Mantar farmasötik bileşen içeriğiyle kanser hastalarına en sık önerilen besinler arasında bulunmaktadır (42). Yapılan bazı çalışmalarda, tedavi amaçlı yetiştirilen mantar türlerinin meme kanserli hastalarda adjuvan tedavide etkinliği gösterilirken (43,44), bazı çalışmalarda ise mantar ekstrakt alımı meme kanseriyle ters ilişkili bulunmuştur (45,46). Bir meta analiz çalışmasında, mantar tüketim dozu ve meme kanseri görülme riski arasındaki ilişkiye bakıldığında günlük her 1 gram mantar tüketimi için göreceli riskin 0.97 olduğu bulunmuştur. Ayrıca mantar tüketiminin meme kanseri üzerindeki koruyucu etkisi, aralarında anlamlı bir fark olmaksızın, premenapozal ve postmenapozal kadınların oluşturduğu her iki grupta da saptanmıştır (47).

Over kanseri, jinekolojik sorunlar arasında en sık görülenlerden biridir (48). Over hastalıklarının %90'ının epitelyal orijinli olduğu belirtilmektedir (49). Çin'de yapılan bir çalışmada 500 epitelyal over kanseri tanısı almış bireyle, 500 sağlıklı bireyin yer aldığı vaka kontrol çalışmasında, epitelyal over kanseri olan hastaların, kontrol grubuna göre önemli derecede mantar tüketim miktarlarının az olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın

sonucunda özellikle Agaricus bisporus türü mantar tüketiminin endotelyal over kanseriyle ters ilişkili olduğu bulunmuştur (50).

Japonya'da mantar tüketiminin gastrointestineal sistem kanseriyle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 149 mide kanseri tanısı alan hasta ile 287 kontrol grubu ve 115 kolorektal kanser tanılı hasta ile 230 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada bireylerin mantar tüketimlerindeki artışın mide kanseri riskini azalttığı ancak, kolorektal kanser riskiyle ilişkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (51).

Diyet bileşenlerinin mide kanseri üzerine etkisinin araştırıldığı Kore'de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, 136 mide kanser tanılı hasta ve yaş cinsiyet eşleştirmesi yapılmış 136 sağlıklı bireyin diyetleri incelenmiştir. Çalışmada, mantar tüketiminin artmasıyla mide kanseri riskinin önemli derecede azaldığı saptanmıştır (52).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Mantarların apoptik ve proliferatif etkilerine ek olarak, bugüne kadar doğrudan etkisi saptanmasına rağmen, immünomodülatör özellikleri de antikanser etki göstermesinde önemlidir. Ancak yine de mantarın ve mantar ekstraktlarının antikanser etkilerini, içerdiği polisakkaritlerle sağladığı ve adjuvan tedavinin yanısıra geleneksel kanser tedavisi sınıfında da kullanımı, üzerinde çalışılan konular arasındadır.

Çeşitli mantarlardan elde edilen polisakkaritlerin antitümör etkileri olduğu rapor edilmiştir. Bu polisakkaritlerin ise hücresel immüniteyi arttırarak antitümör etki gösteren genellikle beta glukan sınıfından bileşenler olduğu bildirilmiştir. Yapılan hücre çalışmaları bu bilgileri destekler nitelikte olmasına rağmen iyi planlanmış ve insanlarla yapılan klinik çalışmalarda ise mantar ile ilgili valide edilebilir anti kanser sağlık çıktılarına gereksinme duyulduğu belirtilmektedir. Diğer taraftan in vitro çalışmalarda ve hayvan çalışmalarında, mantar ekstraktlarının farklı kanser türlerinde tedavici edici özellikleri gösterilmiştir. Bu bulguların müdahale çalışmalarıyla desteklendiği sonuçlar elde edebilmek için bu alanda yapılacak daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.

Mantarların antikanser özellikleri üzerine yapılan çalışmalar arttıkça dünyada tıbbi mantar yetiştiriciliği artmıştır. Türkiye iklim çeşitliliği sayesinde mantar yetiştirilebilirliği ve yetiştirilen mantarların çeşitliliği açısından dünyada önde gelen ülkelerden birisidir. Türkiye Ziraat Odaları Birliği'nin 2010 yılına ait verilerine göre Türkiye mantar yetiştiriciliğinde dünyada 19. sırada yer almaktadır. Türkiye'nin en sık ihraç ve ithal ettiği mantar türleri Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Agaricus L. spp., Morchella Dill. ex Pers. spp., Cantharellus cibarius Fr., Mantar miselleri, Auricularia Bull. Ex Juss. spp ve Tremella fuciformis Berk. olarak belirtilmektedir (53). Türkiye'nin iklim açısından farklı mantar türlerini yetiştirmeye elverişli olması antikanser özellikleri nedeniyle kullanılan mantar türlerinin yetişmesine de olanak sağlayacaktır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: *Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

Yazarlık katkısı/Author contributions: *Makalenin yazımı: Gamze Akbulut, Hande Mortaş. Literatür tarama: Hande Mortaş, Gamze Akbulut.*

KAYNAKLAR

1. Roupas P, Keogh J, Noakes M, Margetts C, Taylor P. The role of edible mushrooms in health: Evaluation of the evidence. J Funct Foods 2012;4:687-709.
2. Masuda Y, Ito K, Konishi M, Nanba H. A polysaccharide extracted from Grifola frondosa enhances the anti-tumor activity of bone marrow-derived dendritic cell-based immunotherapy against murine colon cancer. Cancer Immunol Immun 2010;59:1531–1541.
3. Niu YC, Liu JC, Zhao XM, Su FQ, Cui HX. Immunostimulatory activities of a lowmolecular weight antitumoralpolysaccharide isolated from Agaricus blazei Murill(LMPAB)in Sarcoma 180 ascitic tumor-bearing mice. Pharmazie 2009;64:472–476.
4. Kosanic M, Rankovic B, Rancic A, Tatjana S. Evaluation of metal concentration and antioxidant, antimicrobial, and anticancer potentials of two edible mushrooms Lactarius deliciosus and Macrolepiota procera. J Food Drug Anal 2016;24:477-484.
5. Cheung PCK. The hypocholesterolemic effect of two edible mushrooms: Auricularia auricula (tree-ear) and Tremella fuciformis (white jelly-leaf) in hypercholesterolemic rats. Nutr Res 1996;16(10):1721-1725.
6. Gründemann C, Garcia-Kaufer M, Sauer B, Scheer R, Merdivan S, Bettin P, et al. Comparative chemical and biological investigations of β-glucan-containing products from shiitake mushrooms. J Funct Foods 2015;18:692-702.
7. Ina K, Kataoka T, Ando T. The use of lentinan for treating gastric cancer. Anticancer Agents Med Chem 2013;13:681–688.
8. Maity P, Sen IK, Maji PK, Paloi S, Devi KSP, Acharya K, et al. Structural, immunological, and antioxidant studies of β-glucan from edible mushroom Entoloma lividoalbum. Carbohydr Polym 2015;123:350–358.

9. Zhu F, Du B, Bian Z, Xu B. Beta-glucans from edible and medicinal mushrooms: Characteristics, physicochemical and biological activities. J Food Comp Anal 2015;41:165–173.
10. Ruthes AC, Smiderle FR, Iacomini M. d-Glucans from edible mushrooms: A review on the extraction, purification and chemical characterization approaches. Carbohydr Polym 2015;117:753–761.
11. Meng X, Liang H, Luo L. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on the structural characteristics, antitumor mechanisms and immunomodulating activities. Carbohydr Res 2016;424:30–41.
12. Hong SA, Kim K, Nam SJ, Kong G, Kim MK. A case–control study on the dietary intake of mushrooms and breast cancer risk among Korean women. Int J Cancer 2008;122:919–923.
13. Shin A, Kim J, Lim SY, Kim G, Sung MK, Lee ES, et al. Dietary mushroom intake and the risk of breast cancer based on hormone receptor status. Nutr Cancer 2010;62:476–483.
14. Gu YH, Leonard J. In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ERindependent human breast cancer cells by selected mushroom species. Oncol Rep 2006;15:417–423.
15. Hakkim FL, Al-Buloshi M, Achankunju J. Chemical composition and anti-proliferative effect of Oman's Ganoderma applanatum on breast cancer and cervical cancer cells. J Taibah Univ Med Sci 2016;11(2):145-151.
16. Liu RM, Li YB, Zhong JJ. Cytotoxic and pro-apoptotic effects of novel ganoderic acid derivatives on human cervical cancer cells in vitro. Eur J Pharmacol 2012;681:23–33.
17. Fortes RC, Novaes M, Recova VL, Melo AL. Immunological, hematological, and glycemia effects of dietary supplementation with Agaricus sylvaticus on patients' colorectal cancer. Exp Biol Med 2009;234:53–62.
18. Chen W, Zhao Z, Chen SF, Li YQ. Optimization for the production of exopolysaccharide from Fomes fomentarius in submerged culture and its antitumor effect in vitro. Bioresour Technol 2008;99:3187–3194.
19. Twardowski P, Kanaya N, Frankel P, Synold T, Ruel C, Pal SK, et al. A phase I trial of mushroom powder in patients with biochemically recurrent prostate cancer: Roles of cytokines and myeloid-derived suppressor cells for Agaricus bisporus-induced prostate-specific antigen responses. Cancer 2015;121(17):2942-2950.
20. Sumiyoshi Y, Hashine K, Kakehi Y, Yoshimura K, Satou T, Kuruma H, et al. Dietary administration of mushroom mycelium extracts in patients with early stage prostate cancers managed expectantly: a phase II study. Jpn J Clin Oncol 2010;40:967-972.
21. Wenner CA, Martzen MR, Lu H, Verneris MR, Wang H, Slaton JW. Polysaccharide-K augments docetaxel-induced tumor suppression and antitumor immune response in an immunocompetent murine model of human prostate cancer. Int J Oncol 2012;40:905-913.
22. Russo A, Cardile V, Piovano M, Caggia S, Espinoza CL, Garbarino JA. Proapoptotic activity of ergosterol peroxide and (22E)-ergosta-7,22-dien-5ahydroxy-3,6-dione in human prostate cancer cells. Chem Biol Interact 2010;184:352–358.
23. Liu C, Chen J, Chen L, Huang X, Cheung PC. Immunomodulatory activity of polysaccharide-protein complex from the mushroom sclerotia of polyporus rhinocerus in murine macrophages. J Agric Food Chem. 2016 27;64:3206-3214.
24. Liao SF, Liang CH, Ho MY, Hsu TL, Tsai TI, Hsieh YS, et al. Immunization of fucose-containing polysaccharides from Reishi mushroom induces antibodies to tumor-associated Globo H-series epitopes. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:13809-13814.
25. Sendra VG, Zlocowski N, Nores GA, Irazogui FJ. Anti-idiotypic antibody mimicking a T-antigen-specific lectin inhibits human epithelial tumor cell proliferation. Immunol Cell Biol 2010;88:787-794.
26. Daba AS, Ezeronye OU. Anti-cancer effect of polysaccharides isolated from higher basidiomycetes mushrooms. Afr J Biotechnol 2003;2:672-678.
27. Lemieszek M, Rzeski W. Anticancer properties of polysaccharides isolated from fungi of the Basidiomycetes class. Wspolczesna Onkol 2012;16:285–289.
28. Chen YW, Hu DJ, Cheong KL, Li J, Xie J, Zhao J, et al. Quality evaluation of lentinan injection produced in China. J Pharm Biomed Anal 2013;78:176– 182.
29. Sun M, Zhao W, Xie Q, Zhan Y, Wu B. Lentinan reduces tumor progression by enhancing gemcitabine chemotherapy in urothelial bladder cancer. Surg Oncol 2015;24:28-34.
30. Wang JL, Bi Z, Zou JW, Gu XM. Combination therapy with lentinan improves outcomes in patients with esophageal carcinoma. Mol Med Rep 2012;5:745-748.
31. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. Appl Microbiol Biotechnol 2002;60:258–274.
32. Zhong K, Liu L, Tong L, Zhong X, Wang Q, Zhou S. Rheological properties and antitumor activity of schizophyllan produced with solid-state fermentation. Int J Biol Macromolec 2013;62:13–17.
33. Kimura Y, Mizuno H, Satake K, Tahara H, Tsukuda M. Clinical evaluation of Schizophyllan an assistant immunotherapy in treatment of head and neck cancer Acta Otolargynzol 1994;511:192-195.
34. Hasegawa K, Nishimura R, Kinugasa M, Okamura M, Kimura A, Ohtsu F, et al. Electron microscopic and immunological studies concerning the effect on the antitumor activity of sizofiran (SPG) combined with radiotherapy for cervical cancer. Nihon Gan Chiryo Gakkai Shi 1990;25:2549-2561.
35. Kimura Y, Tojima H, Fukase S, Takeda K. Clinical evaluation of sizofilan as assistant immunotherapy in treatment of head and neck cancer. Acta Otolaryngol Suppl 1994;511:192-195.
36. Yanagimoto H, Satoi S, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Kotsuka M, et al. Alleviating effect of active hexose correlated compound (AHCC) on chemotherapy-related adverse events in patients with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Nutr Cancer 2016;68:234-240.
37. Tokunaga M, Baron B, Kitagawa T, Tokuda K, Kuramitsu Y. Active hexose-correlated compound down-regulates heat shock factor 1, a transcription factor for hsp27, in gemcitabine-resistant human pancreatic cancer cells. Anticancer Res 2015;35:6063-6067.
38. Cao Z, Chen X, Lan L, Zhang Z, Du J, Liao L. Active hexose correlated compound potentiates the antitumor effects of low-dose 5-fluorouracil through modulation of immune function in hepatoma 22 tumor-bearing mice. Nutr Res Pract 2015;9:129-136.
39. Nanba H. Results of non-controlled clinical study for various cancer patients using Maitake D-fraction. Explore 1995;6:19-21.
40. Fulleroton SA, Samadi AA. Induction of apoptosis in human prostate cancer cells with β-glucan (Maitake mushroom polysaccharides). Mol Urology 2000;4:7-13.
41. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90.
42. Wasser SP. Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms. Appl Microbiol Biotechnol 2011;89:1323–1332.
43. Novaes MRCG, Valadares F, Reis MC, Goncalves DR, Menezes MdC. The effects of dietary supplementation with Agaricales mushrooms and other medicinal fungi on breast cancer: evidence-based medicine. Clinics 2011;66:2133–2139.
44. Eliza WL, Fai CK, Chung LP. Efficacy of Yun Zhi (Coriolus versicolor) on survival in cancer patients: systematic review

and meta-analysis. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2012;6:78–87.
45. Shin A, Kim J, Lim SY, Kim G, Sung MK, Lee ES, et al. Dietary mushroom intake and the risk of breast cancer based on hormone receptor status. Nutr Cancer 2010;62:476–483.
46. Mizoo T, Taira N, Nishiyama K, Nogami T, Iwamoto T, Motoki T, et al. Effects of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: a casecontrol study in Japanese women. BMC Cancer 2013;13:565.
47. Li J, Zou L, Chen W, Zhu B, Shen N, Ke J, et al. Dietary mushroom intake may reduce the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis of observational studies. Plos One 2014;9:e93437.
48. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006;20:207-225.
49. Cho K, Shih I. Ovarian cancer. Annu Rev Pathol 2009;4:287-313.
50. Lee AH, Pasalich M, Su D, Tang L, Tran VD, Binns CW. Mushroom intake and risk of epithelial ovarian cancer in Southern Chinese women. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1400-1405.
51. Hara M, Hanaoka T, Kobayashi M, Otani T, Adachi HY, Montani A, et al. Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risks in a multicenter, hospital-based case–control study in Japan. Nutr Cancer 2003;46:138-147.
52. Kim HJ, Chang WK, Kim MK, Lee SS, Choi BY. Dietary factors and gastric cancer in Korea: a case-control study. Int J Cancer 2002;97:531-535.
53. Metin İ, Güngör H, Çolak ÖF. Ülkemizdeki bazı mantar ve mantar ürünlerinin dış ticareti üzerine bir araştırma ve küresel pazarlanmasına yönelik öneriler. Mantar Dergisi 2013; 4(2):1-9.