

***Clitocybe geotropa* TÜRÜ MANTARDAN ELDE EDİLEN EKSTRAKTLARIN MDA-MB-231 HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ\***  
**CYTOTOXIC ACTIVITY OF TWO EXTRACTS FROM THE MUSHROOM *Clitocybe geotropa* IN MDA-MB-231 CELL LINE**

Berrak ALTINSOY<sup>1</sup>, S.Furkan KONCA\*<sup>1</sup>, Huriye AKSU<sup>2</sup>, Büşra KURT<sup>2</sup>, Hakan ALLI<sup>3</sup>, Çağrı ŞAKALAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 38039 Kayseri, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Muğla, TÜRKİYE

**ÖZ**

**Genel Bilgi:** Mantarların tıbbi amaçlı olarak kullanımlarının geçmişi Asya bölgesi için oldukça eskiye dayanmaktadır ve son zamanlarda Batı'da kullanımları Kabul görmektedir. Makro mantarlardan izole edilen bileşenlerin veya ekstraların antimikrobiyal, anti-viral, antitümör, anti-alerjik, immünomodülatör, anti-enflamatuar, anti-aterojenik, hipoglisemik ve hepatoprotektif etki gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir.

**Amaç:** Bu çalışmada, *Clitocybe geotropa* (Bull.) Quél.'den elde edilen etanol ve metanol ekstralarının meme kanseri hücreleri üzerine etkinliği araştırılmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmada mantar ekstralarının verimi, belli ağırlıktaki kuru materyalden elde edilen etanol ekstresinin (% 28,2) ve metanol ekstresinin (% 30,6) ağırlıklarına göre g/100g olarak ifade edilerek belirlenmiştir. Ekstrelerin sitotoksik etkileri Trypan Blue analiziyle belirlenmiştir.

**Bulgular:** Etanol ve metanol ekstralarının total fenolik içeriği sırasıyla 217,15±0,02 ve 138,39±0,01; total flavanoit içeriği 152,28±0,03 ve 111,95±0,02 mgCE/g olarak ölçülmüştür. *C. geotropa* için 50-400 µg/mL konsantrasyon değerlerindeki metanol ekstralarının MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde sitotoksik etkisi gözlenmezken, etanol ekstresi % 51,5; 400 µg/ml, % 17,9; 200 µg/ml, % 6,6; 100 µg/ml uygulanan konsantrasyonlarda anlamlı düzeyde sitotoksik etki göstermiştir.

**Sonuç:** *Clitocybe geotropa* MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde etkili antikanser ajan olarak kullanılma potansiyeline sahip bir mantar türüdür.

**Anahtar Kelimeler:** *C. geotropa*, toplam fenolik, toplam flavanoit, sitotoksikite

\*Çalışma "Cytotoxic Activity of Two Extracts From The Mushroom *Clitocybe geotropa* in MDA-MB-231 Cell Line" adıyla "DRD 2015-International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development" da (15-17 Ekim 2015) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Makale Geliş Tarihi : 08.02.2016

Makale Kabul Tarihi: 28.12.2016

**ABSTRACT**

**Background:** The medical use of mushrooms has a very long tradition in Asia and is nowadays becoming more accepted in the West. It is reported that the extracts or isolated constituents from macrofungi have biological activities such as antimicrobial, anti-viral, anti-tumour, anti-allergic, immunomodulating, anti-inflammatory, antiatherogenic, hypoglycaemic and hepatoprotective activities.

**Objective:** In this study, cytotoxic activity of ethanol extracts (EE) and methanol (ME) of *Clitocybe geotropa* on MDA-MB-231 cell line were investigated.

**Method:** The yield of mushroom extracts was calculated for EE and ME 30.6% and 28.2%, respectively. Cytotoxic effects of the extracts were determined by Trypan Blue assay.

**Results:** The total phenolic contents of EE and ME were 217.15±0.02, 138.39±0.01; total flavonoid contents 152.28±0.03, 111.95±0.02 mgCE/g, respectively. The ME of mushroom's 50-400 µg/mL concentrations did not show any cytotoxic effect in MDA-MB-231 cell line while the EE of *C. geotropa* % 51,5; 400 µg/ml, % 17,9; 200 µg/ml, % 6,6; 100 µg/ml had cytotoxicity.

**Conclusion:** The mushroom, *Clitocybe geotropa*, could be used as a potential anticancer agent for MDA-MB-231 cell line.

**Key words:** *C. geotropa*, total phenolic, total flavonoid, cytotoxicity

**Corresponding Author:** S.Furkan KONCA, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 38039 Kayseri, TÜRKİYE.

Tel:+90 352 2076666 / 28381;

Fax: +90 352 4379169;

**E-Mail adresi:** sfkonca@erciyes.edu.tr

## GİRİŞ

Kanser dünyada en sık rastlanılan sağlık problemlerinden birisidir. Amerikan Kanser Topluluğu'nun 2015 yılı istatistiksel verilerine göre Amerika' da 1.658,000 yeni kanser vakası saptanmış ve 589430 vakanın ölümlerine sonuculanacağı tahmin edilmiştir (1). Yüksek ölüm oranına sahip kanser vakalarının tedavisi ve bu amaçla kullanılan terapötik özellikteki ürünlerin kullanımı son zamanlarda oldukça önem kazanmış durumdadır.

Konvansiyonel kanser tedavileri, kanserin vücutta bulunduğu bölgeye ve kanserin hangi evrede olduğuna bağlı olarak cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyoterapi şeklinde olabilmektedir. Özellikle radyoterapi ve kemoterapi başta olmak üzere bahsedilen tedavi türlerinde hastanın zarar görmesi, immün sisteminin zayıflaması gibi hasta sağlığını olumsuz yönde etkileyecek bir çok yan etki ortaya çıkabilmektedir. Hastanın immün sisteminin idamesi ve güçlendirilmesini sağlamak amacıyla yaygın tedavi yöntemlerinin yanı sıra ilave alternatif tedavilere de yer verilmektedir. Mantarlar alternatif tedavi amaçlı kullanılabilir ilaçların üretimi için yüksek potansiyele sahiptir (2). Tıbbi mantarların terapötik amaçlı olarak kullanımı antik çağlardan günümüze kadar uzanmaktadır. Uzakdoğu ülkelerinde, kurutulmuş mantar materyalleri modern klinik uygulamalarda halen güvenle kullanılmaya devam edilmektedir. Makromantarlar, antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser moleküller bakımından zengin doğal kaynaklardır (3). Son yıllarda sahip oldukları terapötik potansiyelden dolayı antikanser aktiviteli mantar türleri, kanser tedavisine yönelik çalışmalarda önem kazanmış durumdadır.

Tıbbi mantarlar, immünomodülatör ve antikanser etkili biyoaktif bileşikler içeren önemli doğal kaynaklardan biridir. Bu biyoaktif bileşenler polisakkaritler, proteinler, lipidler gibi yüksek moleküler ağırlığa sahip bileşikler yanında lektinler, laktonlar, terpenoidler, alkaloidler, steroller ve fenolik bileşikler gibi düşük moleküler ağırlığa sahip molekülleri yapılarında barındırabilmektedir (4). Tıbbi mantarlardan izole edilen biyoaktif moleküllerin kanser hücrelerine karşı immün sistemi stimüle eden biyolojik immünoterapötik ajanlar olarak kullanımıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir (5). Fenolik bileşikler, kanserin önlenmesi ile ilgili önemli besin bileşenleri arasında yer almaktadır. Fenolik bileşikler antioksidatif aktivitelerini; ksantin oksidaz, lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi oksidatif enzimleri inhibe ederek, metal iyonları ile şelat oluşturarak, diğer antioksidanlar ile etkileşime girerek ve süperoksit anyonları, lipid peroksil radikalleri, hidroksil radikalleri gibi serbest radikalleri yakalayarak göstermektedirler (6). Ayrıca birçok mantar türünün, antioksidan etkili pirokateşol ve kersetine eşdeğer miktarda toplam fenolik ve fenolik grubu bileşik içerdiği bulunmuştur (7). Makromantarların birçok ikincil metabolit üretmeleri ve bu metabolitlerin terapötik ajan işlevselliği olması açısından önemli olmalarının yanısıra hem gövde hem de miselleri antimikrobiyal ve antikanser aktiviteye sahip bileşikler içermektedir (2,8).

Bu çalışmada, *Clitocybe geotropa* türü mantarların toplam fenolik ve flavanoit içerikleri tespit edilmiş ve meme kanseri MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde hücre gelişimini engelleyen doğal ve yeni antikanser ajan olup olmadıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ

**Araştırmada Kullanılan Makrofungus Örneği:** Bu çalışmada kullanılan *C. geotropa* makrofungusu Muğla Köyceğiz bölgesinden Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hakan Allı tarafından toplanmış ve teşhis edilmiştir.

**Makrofungus Örneklerinin Ekstraksiyonunda Kullanılan Çözeltiler:** %96 saflıktaki etanol ve metanol sarf malzemeleri Merck (Almanya) marka temin edilmiştir. Çözeltiler %70 lik olacak şekilde seyreltilerek kullanılmıştır. Bu aşamada kullanılan örnek maddenin çözücüye oranı 1:10 (mL. mg<sup>-1</sup>) olacak şekilde ayarlanmıştır.

**Fenolik İçerik ve Sitotoksite Tayininde Kullanılan Çözeltiler ve Hücre:** Alüminyum klorid heksahidrat (AlCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O), Kateşin, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O, Sodyum nitrit (NaNO<sub>2</sub>) Sigma, Folin-Ciocalteu reaktifi ve Sodyum Hidroksit (NaOH) tripan mavisi solüsyonu (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA), Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), fetal bovine serum (Merck, Darmstadt, Germany) temin edilmiştir. DMEM' e penisilin 100 U/mL, streptomycin 100 µg/mL ve %10 fetal bovine serumu Life Technologies (Paisley, Scotland, U.K.) eklenmiştir. MDA-MB-231 hücre hattı Doç. Dr. Çağrı Şakalar (Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi, KAYSERİ)' den temin edilmiştir.

## YÖNTEM

**Makrofungus Örneklerinin Ekstraksiyonu:** Örnekler oda sıcaklığında kurutulup ezilerek toz hâline getirilmiş ve tartılarak balon jöjeye alındıktan sonra, üzerlerine ekstraksiyon çözücülerinden konularak, örneklerden ekstraktlar elde edilmiştir. Bu aşamada kullanılan örnek maddenin çözücüye oranı 1:10 (mL.mg<sup>-1</sup>) olacak şekilde ayarlanmıştır. 10 g'lık toz örnekler 100 mL çözücü içerisinde 25° C 'de 150 rpm' de 24 saat manyetik karıştırıcıda çalkalanmıştır. Karışım Whatman No: 4 kağıdından süzülükten sonra sıvı kısma 100 mL çözücü (%70) ilave edilerek işlem tekrarlanmıştır. Combine edilmiş ekstrakt çözücüsü 37 °C'de evaporatörde uçurulduktan sonra suda çözünen kısımlar dondurulup liyofilizatörde -48 °C'de vakum altında kurutulmuştur.

**Toplam Fenol Miktar Tayini:** Toplam fenolik içeriği Singleton (9) prosedürü temel alınarak gallik asite eşdeğer olarak Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Gallik asit çözeltilerinin absorpsiyon değerlerinden elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak, her numunenin toplam fenolik içeriği mg gallik asite eşdeğer olacak biçimde belirlenmiştir. Deneyler üç paralel olacak şekilde yapılmış ve sonuçlar ortalama değerler olarak verilmiştir. (Tablo 1)

**Toplam Flavanoit Miktar Tayini:** Toplam flavanoit analizi Zhishen ve arkadaşlarının (1999) çalışmalarında kullandıkları metot temel alınarak yapılmıştır (10). Ekstrelerin içerdikleri toplam flavanoit miktarları kateşine eşdeğer olarak mgCE/g ekstrakte olarak hesaplanmıştır. Kateşinin kalibrasyon eğrisi aynı şekilde etanol kullanılarak hazırlanmıştır. Deneyler üç paralel olacak şekilde yapılmış ve sonuçlar ortalama değerler olarak verilmiştir (Tablo 1).

## Antikanser Aktivitenin in vitro Tespiti

**Hücre Hattı ve Kültür Ortamı:** MDA-MB-231 hücreleri oda sıcaklığında çözdürüldükten sonra 1000 rpm'de 5

**Tablo 1.** *C. geotropa*'nın total fenolik ve flavanoit içeriği

Ekstre	Verim (%)	Toplam Fenolik İçerik	Toplam Flavanoit İçerik
		(mgGAE/g ekstre)	(mgCE/g ekstre)
CGE*	28,2	217,15±0,02	152,28±0,03
CGM**	30,6	138,39±0,01	111,95±0,02

\**C. geotropa* Etanol Ekstresi \*\* *C. geotropa* Metanol Ekstresi, GAE: Gallik asite eşdeğer, CE: Kateşine eş değer

dakika santrifüjlenmiş ve DMSO uzaklaştırılmıştır. Hücrelerin üzerine 3 mL ısıtma işlemiyle inaktive edilmiş % 10 fetal sığır serum, 100 U/mL penisilin, 100 µg/mL streptomisin, 2 mM L-glutamin içeren DMEM besiyeri ilave edilmiştir. 25 cm<sup>2</sup> flasklarda, % 5'lik CO<sub>2</sub> içeren steril inkübatörde 37 °C sıcaklıkta kültüre edilmiştir. İnkübasyon sonrası tabana yapışan hücrelerin üzerinden besiyeri uzaklaştırılmıştır. Hücreler 5 mL % 0,25'lik Tripsin/EDTA yardımıyla 5 dakikada 37 °C sıcaklıkta, % 5'lik CO<sub>2</sub> içeren steril inkübatörde bekletilmiş ve kültür kabı tabanından koparılıp bir başka kültür kabına pasajlanmıştır.

**Sitotoksik Etkinin Tripan Mavisi Yöntemi ile Belirlenmesi:** Kültüre edilen 1x10<sup>5</sup> hücre/mL yoğunluğundaki MDA-MB-231 hücreleri 96 kuyucuklu mikropiplaklara her kuyucuğa 15.000 hücre düşecek oranda hesaplanarak ekilmiş ve geliştirilmiştir. Gelişen hücrelerin üzerindeki sıvı kısım enjektör yardımıyla atıldıktan sonra plate tabanına yapışan hücrelerin üzerine 50 µL Fenol kırmızısı içermeyen RPMI ve çeşitli konsantrasyonlardaki (0-400 µg/mL) ekstratlar ilave edilmiştir. İnkübasyon işleminin (24 saat) sonrasında hücreler dilüe edilerek edilerek tripan mavisi ekstraksiyon yöntemi ile hemisitometrede sayılmıştır. Deneysel prosedürler her grupta üçer kere tekrarlanmış ve veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

#### İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS17 ista-

**Tablo 2.** *C. geotropa* etanol ekstresinin MDA-MB-231 hücrelerine karşı doza bağlı sitotoksik etkisi

		<i>C. geotropa</i> etanol ekstre konsantrasyonu, µg/mL				
		Kontrol	100 µg/mL	200 µg/mL	400 µg/mL	p
		0 µg/mL				
CGE ekstesi	hücre canlılığı (%)	100,00±0,0	93,38±2,14	82,14±2,49	49,51±1,29	0,0001
CGM ekstesi	hücre canlılığı (%)	100,00±0,0	100,00±0,0	100,00±0,0	100,00±0,0	1,00

CGE: *C. geotropa* etanol ekstresi, p: önemlilik değeri, P<0.01

tistik paket programı One Way-ANOVA prosedürü ile yapılmıştır. Ortalamaların kontrol grubu ile farklılıklarını belirlemek için Dunnet testi uygulanmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

#### BULGULAR VE TARTIŞMA

Yapılan birçok araştırmada mantarlardan izole edilen fenolik ve flavanoit yapıların antikanser, antitümör, antioksidan ve antimikrobiyal etkileri tespit edilmiştir

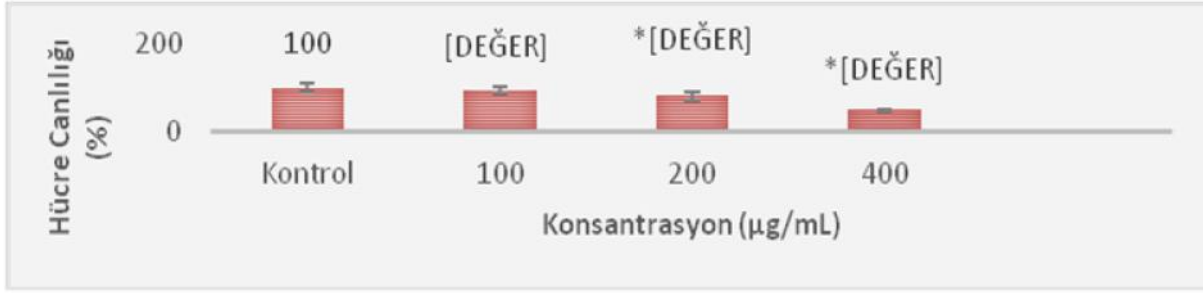
(11). Bu çalışmada, daha önceki araştırmalardan yola çıkarak toplam fenolik ve flavanoit miktarları ile antikanser aktivitenin ilişkili olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır. Çalışmamızda *C. geotropa* ekstratlarının toplam fenolik ve flavonoid içeriği ile antikanser etki potansiyeli araştırılmıştır. Bu amaçla makrofungus türünün etanol ve metanol çözücülerinde ekstratları hazırlanmış ve bu ekstratların toplam fenolik ve toplam flavanoit içerikleri analiz edilmiştir ve sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre *C. geotropa*'nın etanol ekstresinin toplam fenolik ve flavanoit içeriği metanol ekstresine kıyasla (% 52,91 fenolik, % 36,02 flavanoit) daha yüksek oranda içeriğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Mantar örneğinin her iki ekstresinin antikanser etkisini tespit etmek amacıyla MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde etkisi araştırılmıştır. *C. geotropa*'dan elde edilen metanol ekstresi 50-400 µg/mL doz aralığında hücre hattı üzerinde herhangi bir sitotoksik etki göstermezken (p=1,00), etanol ekstresi % 51,5; 400 µg/ml, % 17,9; 200 µg/ml, % 6,6; 100 µg/ml uygulanan konsantrasyonlarda anlamlı düzeyde (Tablo 3) sitotoksik etki göstermiştir. Bu oran konsantrasyon miktarı arttıkça doğru orantılı olarak artmıştır (Şekil 1, Tablo 2).

Cheung ve arkadaşları (12) *Volvariella volvacea* ve *L. edodes* mantarlarının çeşitli çözücülerle hazırlanan ekstratlarının toplam fenolik içeriklerini her iki mantarın metanol ekstresi için 4.79 ve 15.00 sulu ekstratları için sırasıyla 1.33 ve 1.34, etanol ekstratları için ise sırasıyla 0.03 ve 0.21 mgGAE/g ekstre olarak rapor etmişlerdir.

Başka bir çalışmada ise *A. bisporus* mantarına ait ekstrede 5.40 mg GAE/g ekstre olarak tespit etmişlerdir (13).

*Ganoderma lucidum* meme kanseri ve sarkoma gibi çeşitli kanser hücreleri üzerine direkt sitotoksik etkili olduğu ve bu etkinin polisakaritlerin immün sistem üzerindeki modülasyonu ile gerçekleştiği bildirilmiştir (14). *G. lucidum* ekstre içerdiği polisakarit ve triterpen



Şekil 1: *C. geotropa* etanol ekstrenin MDA-MB-231 hücrelerine karşı sitotoksik etkisi, \* $p < 0,001$ ; Kontrol ile kıyaslandığında.

Tablo 3. *C. geotropa* etanol ekstrenin MDA-MB-231 hücrelerine karşı sitotoksik etkisinin Dunnett t-testine göre istatistiksel değer-

Ortalamalar arasındaki farklılık				
(I) MODEL	(J) MODEL	(I-J)	Standart hata	p
100	Kontrol	-6,62*	1,44	0,005
200	Kontrol	-17,86*	1,44	0,000
400	Kontrol	-50,49*	1,44	0,000

CGE: *C. geotropa* etanol ekstresi, p: önemlilik değeri, \*taşıyan ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiki olarak önemlidir. Dunnett t-testi kontrol olarak seçilen grup ile diğer tüm grupların her biri ile karşılaştırmasını yapar. Dunnett testi sonuçları kontrole göre 100, 200 ve 400 µg/mL dozlarında *C. geotropa* ekstresinin anlamlı derecede sitotoksik etkili olduğu ortaya konulmuştur. \*Ortalamalar arasındaki önemlilik düzeyi 0.05' tir.

yapıları dolayısıyla Akt kinazı ve AP-1, NF-κB transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek meme kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini ve hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (15,16). Çin tıbbi bitkileri arasında yaygın olarak kullanılan *Coriolus versicolor* türünün çeşitli kanser hücreleri üzerine direkt etkili olduğu ve bu nedenle meme kanseri hücrelerinde p53 ve Bcl-2 bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla apoptozu indüklediği ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (17,18). Çin tırtıl mantarı olarak bilinen *Cordyceps sinensis*, meme kanseri hücrelerinde de Akt kinazın inaktivasyonu ile apoptozu indükleyerek etki gösterdiği bildirilmiştir (19).

Brezilya yağmur ormanlarında, yenilebilir *Basidiomycetes* mantarlarından olan *Agaricus blazei* Murill (AbM), a.k.a. *Agaricus subrufescens* Peck ve *Agaricus brasiliensis* Wasser antikanser ve çeşitli hastalıklara karşı geleneksel tıp tedavilerinde kullanılır (20).

*P. abalonus* mantarının MCF-7 ve HepG<sub>2</sub> hücreleri üzerinde antiproliferatif etkisi ve HIV-1 revers transkriptaz enzimini inhibe edici özelliği incelenmiş ve sonuç olarak 5 µM konsantrasyonda insan meme kanserinde (MCF-7) % 65,2 oranında engellemiştir. HIV-1 revers transkriptaz enzimini 2 µM konsantrasyonda % 60,5 oranında inhibe etmiştir (21).

Yenilebilir bir mantar olan *P. ostreatus*'un sulu ve metanolik ekstraktlarından izole edilen glukanlar prostat kanserinde apoptozu indükler, meme ve kolon kanserinde çoğalmayı baskıladı ve bulunmuştur [37]. Ayrıca *P. tuber-regium* türü ile yapılan bir çalışmada bu mantarın meyvelerinden izole edilen β-glukanlar çeşitli kanser hücrelerinde antiproliferatif etki göstermiştir (22).

Güneydoğu Asya ve Çin'de meme kanseri tedavisinde kullanılan *Lignosus rhinocerus* mantarının soğuk su ekstresinin çeşitli kanser hücreleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak bu ekstreün MCF-7 ve insan

## SONUÇ

Günümüzde kanser hastalığı görülme oranı ve kanser riski arttıkça doğal ürünlere olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Yapılan birçok yeni araştırmada makrofungusların antioksidan ve antikanser aktiviteye sahip olduğu ortaya konulmuş durumdadır. Makrofungusların aktif metabolit bakımından zengin olması, onların antibakteriyel etkisinin yanı sıra antioksidan ve antikanser olarak da kullanılmasını sağlamıştır. Makrofungusların bünyesinde barındırdığı kendine özgü ve çok çeşitli metabolit grupları onların terapötik etkilerinden sorumludur. Farmakolojik araştırmalar farklı makrofungusların sitotoksik, antifungal ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir.

Bu çalışma sonuçları, makrofunguslardaki etkin maddeler tespit edildiği takdirde, doğal antioksidan ve antikanser bileşiklerinin saptanması ve saf olarak eldesi ile bu bileşiklerin ilaç sektöründe kullanılması, makrofungusları antioksidan ve antikanser ilaç üretiminde iyi ve yeni kaynaklar olarak karşımıza çıkarabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, makrofunguslar birçok hastalığın oluşumu, ilerlemesi ve tedavisinde umut verici olabilir ve yaşlanma etkeni olan oksidatif stres baskılanarak yaşlanma süreci yavaşlatılarak daha uzun ve daha sağlıklı bir yaşam mümkün olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. 2015 Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2015; 65 (1): 5-29.
2. Wasser SP, Weis AL, Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: Current perspectives (review). Int J Med Mushroom, 1999; 1(1).
3. Lindequist U, Niedermeyer TH, Jülich WD. The pharmacological potential of mushrooms. Evidence-Based Complem Alter Med 2005; 2 (3):285-299.

4. Chan GCF, Chan WK, Sze DMY. The effects of  $\beta$ -glucan on human immune and cancer cells. *J Hemat Oncol* 2009; 2(1):1-11.
5. Zhong JJ, Xiao JH. Secondary metabolites from higher fungi: discovery, bioactivity, and bioproduction, *Biotechnology in China I*, Springer, Berlin Heidelberg 2009; pp 79-150.
6. Dai J, Mumper RJ. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecul* 2010; 15(10):7313-7352.
7. Kim MY, Seguin Y, Ahn P, et al. Phenolic compound concentration and antioxidant activities of edible and medicinal mushrooms from Korea. *J Agric Food Chem* 2008; 56(16): 7265-7270.
8. Arfors KE, Ley K. Sulfated polysaccharides in inflammation. *J Lab Clin Med* 1993; 121 (2):201-202.
9. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventos RM, Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Meth Enzymol* 1999; 299:152-178.
10. Zhishen J, Mengcheng T, Jianming W. The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chem* 1999; 64(4): 555-559.
11. Tel G, Apaydin M, Duru ME, et al. Antioxidant and cholinesterase inhibition activities of three *Tricholoma* species with total phenolic and flavonoid contents: The edible mushrooms from Anatolia. *Food Anal Meth* 2012; 5(3): 495-504.
12. Cheung L, Cheung PC, Ooi VE. Antioxidant activity and total phenolics of edible mushroom extracts. *Food Chem* 2003; 81(2):249-255.
13. Choi SW, Sapers GM. Effects of washing on polyphenols and polyphenol oxidase in commercial mushrooms (*Agaricus bisporus*). *J Agric Food Chem* 1994; 42(10):2286-2290.
14. Zhu XL, Chen AF, Lin ZB. *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice. *J Ethnopharma* 2007; 111(2):219-226.
15. Sliva D, Sedlak M, Slivova V, et al. Biologic activity of spores and dried powder from *Ganoderma lucidum* for the inhibition of highly invasive human breast and prostate cancer cells. *The J Alter Complement Med* 2003; 9(4):491-497.
16. Jiang J, Slivova V, Harvey K, et al. *Ganoderma lucidum* suppresses growth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF- $\kappa$ B signaling. *Nutr Cancer* 2004; 49(2):209-216.
17. Szeto YT, Lau PC, Kalle W, et al. Direct human DNA protection by *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract. *Pharmaceut Bio* 2013; 51(7):851-855.
18. Ho CY, Kim CF, Leung KN, et al. Differential anti-tumor activity of coriolus versicolor (Yunzhi) extract through p53-and/or Bcl-2-dependent apoptotic pathway in human breast cancer cells. *Cancer Bio Therapy* 2005; 4(6):638-644.
19. Jin CY, Kim GY, Choi YH. Induction of apoptosis by aqueous extract of *Cordyceps militaris* through activation of caspases and inactivation of Akt in human breast cancer MDA-MB-231 cells. *J Micro Biotech* 2008; 18(12):1997-2003.
20. Hetland G, Johnson E, Lyberg T, et al. The mushroom *Agaricus blazei Murill* elicits medicinal effects on tumor, infection, allergy, and inflammation through its modulation of innate immunity and amelioration of Th1/Th2 imbalance and inflammation. *Adv Pharmacol Sci* 2011; 1-11.
21. Wang CR, Ng TB, Li L, et al. Isolation of a polysaccharide with antiproliferative, hypoglycemic, antioxidant and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the fruiting bodies of the abalone mushroom *Pleurotus abalonus*. *J Pharma Pharmacol* 2011; 63(6): 825-832.
22. Zhang M, Cheung PC, Zhang L. Evaluation of mushroom dietary fiber (nonstarch polysaccharides) from sclerotia of *Pleurotus tuber-regium* (Fries) singer as a potential antitumor agent. *J Agric Food Chem* 2001; 49(10):5059-5062.
23. Zheng S, Liu Q, Zhang G, et al. Purification and characterization of an antibacterial protein from dried fruiting bodies of the wild mushroom *Clitocybe sinopica*. *ACTA Biochim Polonica* 2010; 57(1):43-48.
24. Nitha B, Meera C, Janardhanan K. Anti-inflammatory and antitumor activities of cultured mycelium of morel mushroom, *Morchella esculenta*. *Current Sci (00113891)* 2007; 92(2):235-239.
25. Antonyuk V, Klyuchivska OY, Stoika R. Cytotoxic proteins of *Amanita virosa* Secr. mushroom: purification, characteristics and action towards mammalian cells. *Toxicon* 2010; 55(7):1297-1305.