

# TIBBİ MANTAR

## *GANODERMA LUCIDUM*

Yazar:

Doç. Dr. Latife Ceyda İRKİN

Editörler:

Doç. Dr. Şamil ÖZTÜRK, Doç. Dr. Suat ÇAKINA



İKSAD  
Publishing House

**TIBBİ MANTAR**  
***GANODERMA LUCIDUM***

**Yazar:**

**Doç. Dr. Latife Ceyda İRKİN**

**Editörler:**

**Doç. Dr. Şamil ÖZTÜRK, Doç. Dr. Suat ÇAKINA**

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13351215>



Copyright © 2024 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed  
or transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or  
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,  
except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial  
uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and  
Social  
Researches Publications®  
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)  
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75  
USA: +1 631 685 0 853  
E mail: [iksadyayinevi@gmail.com](mailto:iksadyayinevi@gmail.com)  
[www.iksadyayinevi.com](http://www.iksadyayinevi.com)

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.  
Iksad Publications – 2024©

**ISBN: 978-625-367-810-4**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
August / 2024  
Ankara / Türkiye  
Size = 16 x 24 cm

## 1. ÖNSÖZ

Bitkisel takviyelerin küresel popülaritesi ve çeşitli hastalıkları tedavi etmek için vaadettikleri, alternatif ilaç özelliği taşıyan ajanların biyolojik aktivitelerinin temelinde yatan moleküler etkileşimlerine yönelik büyük ilgiye neden olmaktadır. Burada güçlü bir tıbbi özellik taşıyan *Ganoderma lucidum*'un, biyomoleküler etkilerine ve bunların klinikte insan sağlığını desteklemesine ilişkin güncel bilimsel kanıtları sunmaya odaklanmaktadır. Bu kitap ayrıca bitkisel tıbbın kullanımını geliştirmeye ve modern tıba entegrasyonuna katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

Farklı alanlardaki uluslararası araştırmacıların çalışmalarından yararlanan bu kitap, *Ganoderma lucidum*'un kanser, kardiyovasküler hastalık, cilt hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi metabolik hastalıkların tedavisinde kullanımlarının bilimsel incelemesini içermektedir. Yaşlanan popülasyon için etkili, uygun fiyatlı sağlık geliştirme ve tedavi stratejilerine olan ihtiyacın arttığı ve yeni antibiyotik dirençli mikropların yarattığı sorunların çoğaldığı bu dönemde, bitkisel ilaçlar bilimsel bir şekilde incelenmeli, böylece biyomoleküler etkileri doğrulanırsa klinik faydaya dönüştürülebilir. İyi tasarlanmış klinik denemelerin yapılması ve geçerli bulgular üretmeleri için, güvenli ve tutarlı kalite ve bileşime sahip mantarlara ihtiyaç vardır. Bulguların insan sağlığı ve hastalıkları açısından geçerli olması için, kontrollü insan denemelerinde geniş ve çeşitli biyobelirteçlerin araştırılması gerekir. Bilim temelli çalışmaların ve klinik denemelerin olumlu bulgularını sağlık teşviki için eyleme dönüştürmek için, tüketicilere bu etkilere sahip olduğu gösterilenlerle aynı bitkisel ürünlerin sağlanması gerekir. Etkili, uygun fiyatlı sağlık teşviki ve tedavisine olan ihtiyaç, özellikle büyüyen yaşlanan nüfusta arttıkça, bitkisel ilaçların titiz bilimsel incelemesine olan talep artmaktadır. Bu kitap tıbbi profesyoneller ve araştırmacıların yanı sıra bitkisel veya tamamlayıcı tıpla ilgilenenler için önemli bir kaynak olma niteliği taşımaktadır.



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>	<b>i</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>5</b>
<b>2. TARİHÇESİ</b>	<b>6</b>
<b>3. SINIFLANDIRMA</b>	<b>7</b>
3.1. Biyolojik sınıflandırma	7
3.2. Genel özellikler	10
<b>4. YETİŞTİRİLMESİ, ÜRETİMİ VE KULLANIM OLANAKLARI</b>	<b>11</b>
<b>5. FİTOKİMYASAL ve FARMAKOLOJİK BİLEŞİMİ</b>	<b>15</b>
5.1. Polisakkaritler ve peptidoglikanlar	18
5.2. Triterpenler	20
5.3. Diğer bileşenler	23
<b>6. TERAPÖTİK UYGULAMALAR</b>	<b>26</b>
6.1. Antioksidan aktivite	27
6.2. Antidiyabetik aktivite	29
6.3. Antibakteriyel aktivite	32
6.4. Antiviral aktivite	33
6.5. Hepatoprotektif aktivite	35
6.6. Nörodejenerasyon önleyici aktivite	41
6.7. Antikanser aktivite	44
<b>8. KAYNAKÇA</b>	<b>51</b>



## 1. GİRİŞ

Bitkisel antioksidanların üretimi ve kullanılabilir hale getirilmesi, oksidatif stresin azaltılması ve buna bağlı olarak hastalıkların inhibe edilmesi, yaşlanma sürecinin yavaşlatılması, besinlerin insan sağlığına zararlı olmayan koruyucularla saklanması açısından önem teşkil etmektedir. Mantarlar uzun yıllardan beri alternatif tıpta birçok hastalığın tedavisi için kullanılan en eski kara canlılarından. Mantarların birçok türünün fizyolojik önem taşıyan antioksidan aktiviteleri oldukça yüksektir. Yapılan araştırmalar neticesinde *Ganoderma* sp.'nin antioksidan aktivitesinin oldukça yüksek olduğusaptanmıştır. Dolayısıyla bu durum bu mantar grubunun ilgi odağı olmasına sebep olmaktadır.

Ganodermataceae familyasına ait bir basidiomycete olan *Ganoderma lucidum* (GL), Çin'de gıda olarak da kullanılan en ünlü geleneksel tıbbi şifalı bitkilerinden biridir. GL, Uzak Doğu ülkelerinde sağlıklı ve uzun bir yaşamı desteklemek için kullanılmaktadır. Dış yüzeyi parlak ve yapısal olarak odunsu koyu kahverengindedir. *Lucidus* latince "parlak" anlamına gelmektedir ve yüzeyinin pürüzsüz görünümüne atıfta bulunmaktadır. Çin'de GL'ye lingzhi, Japonya'da reishi veya mannentake adı verilmektedir. Lingzhi kelime anlamı olarak ruhsal güç ve ölümsüzlüğü temsil eder. Başarı, refah, ilahi güç ve uzun yaşamı simgeleyen "ruhsal güç otu" olarak değerlendirilir. Yetiştirilen türler içerisinde GL, besin değerinden ziyade terapötik değerinin yüksek olması bakımından benzersizdir. Ticari GL ürünleri gıda takviyesi, çay, kapsül ya da toz formunda olabilir. Bu ürünler türün miselyum, spor ve meyve gövdesi gibi kısımlardan üretilmektedir. GL'nin terapötik uygulamalarının başında glikoz seviyesinin kontrolü, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, karaciğerin korunması, bakteriyostaz gelmektedir. GL'nin sağlık açısından bu faydaları çeşitli inançlara, anekdotsal kanıtlara, geleneksel ve kültürel kullanıma ve kültürel adetlere dayanmaktadır. Yapılan bilimsel çalışmalar, GL'nin sağlık yararlarına ilişkin bazı eski iddialara bilimsel kanıt sağlayan yödedir.



GL kanser, hipertansiyon, uykusuzluk, anoreksi, baş dönmesi ve kronik hepatit gibi hastalıklarda immün baskılayıcılar, hipokolesterolemik ajanlar veya yardımcı tedaviler olarak nutrasötik özellikler ve farmakolojik faydalar sağlayan ilginç kimyasal bileşime sahip tıbbi bir mantardır. Bu tür, başta polisakkaritler, terpenoidler, nükleotitler, steroidler, yağ asitleri, proteinler ve glikopeptitler olmak üzere çeşitli biyoaktif bileşikler açısından zengindir; en çok rapor edilenler polisakkarit ve triterpenik bileşenlerdir.

Ülkemizde de bu ülkelerden getirilerek çeşitli formlarda pazarlan ürünler sağlık bakanlığı onayını almıştır. Besleyici gıda takviyesi, çay, kahve gibi paketlenmiş ürünleri ve hatta kremleri, diş macunları birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de ciddi pazar bulmaktadır. Mantarın içeriğindeki beta gluklanlar, polisakkaritler, triterpenler gibi bileşikler metabolik hastalıklarda etkin tedavi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle kanser ilaçlarına alternatif tedavi olarak sunulan bu tür gıda ürünleri gelecekte tedavisi imkânsız görünen hastalıklar için umut vaatmektedir.

## 2. TARİHÇESİ

*Ganoderma*, 2000 yıldan uzun süredir tıbbi bir mantar olarak bilinmekte ve etkileri antik belgelerde yer almaktadır. GL imgelerinin sanatta yer alması MS 1400'de başlamış ve Taoizm ile ilişkilendirilmiştir (Ferreira ve diğ., 2015). Ancak, GL simgeleri dinin ötesinde resimlerde, oymalarda, mobilyalarda ve aksesuarlarda görülmüştür (Wasser ve diğ., 2005). Bitkilerin ve tıbbi önemlerinin tanımını içeren ilk kitap Çin Doğu Han hanedanlığı döneminde yazılan Shen Nong Ben Cao Jing'dir (MS 25-220). Bu eser "Materia Medica Klasikleri" veya "Shen-nong'un Bitkisel Klasikleri" olarak da tanınmaktadır. Sürekli olarak yenilenen ve genişletilen kitap, GL 'ye atıfta bulunarak çeşitli mantarların faydalı etkilerini de içermektedir. Çin'deki ilk farmakope olarak kabul edilen Classic of Materia Medica (MS 502-536) ve Li Shin-Zhen'in Ben Cao Gang Mu'sunun ekinde (MS 1590), mantara güçlendirici etkiler,

yaşamsal enerjiyi ve hafızayı artırma, kalp fonksiyonunu destekleme, yaşlanma karşıtı etkiler gibi terapötik etkiler atfedilmiştir. Çin Devlet Farmakopesi'nde GL, zihni rahatlatmak, astım ve öksürüğü hafifletmek için etki etmekte, baş dönmesi, insomia, nefes darlığı ve taşikardi için önerilmektedir.

Doğal olarak yetişen GL nadir bulunur ve kültüre edilmesinden önceki zamanlarda, yalnızca soylular onu elde edebiliyordu. Kutsal mantarın, Çin kıyılarındaki "kutsanmışın üç koridorunda" ölümsüzlerin evinde yetiştiğine inanılıyordu. Ancak popüleritesini her derde deva olarak nitelendirilmesi, gerçek etkilerinden daha çok dağılımı, az bulunurluğu ve soylular tarafından kullanılması nedeniyle artırmış olabilir. Bununla birlikte, *Ganoderma* türleri Uzak Doğu'da popüleritesi oldukça yüksek olan geleneksel bir ilaç olarak kullanılmaya devam ediyor ve bu kullanım dünya çapında artarak devam etmektedir (Lindequist, Niedermeyer ve Jülich, 2005).

### 3. SINIFLANDIRMA

#### 3.1. Biyolojik sınıflandırma

**Âlem:** Fungi

**Şube:** Basidiomycota

**Sınıf:** Agaricomycetes

**Takım:** Polyporales

**Aile:** Ganodermataceae

**Cins:** *Ganoderma*

**Tür:** *G. lucidum*

**İkili adlandırma:** *Ganoderma lucidum*, Karst (1881)

**Sinonimler:** *Boletus lucidus* (Curtis), *Polyporus lucidus* (Murrill)

Ganodermataceae ailesi, çift duvarlı bir bazidiospora sahip polipor bazidiomisetöz mantarları tanımlar. Aile içindeki toplam 219 tür *Ganoderma* cinsine atanmıştır ve bunların tür tipi GL (W. Curt. Fr.) P. Karsten'dir (Görsel 1, 2). Bu cinsin bazidiokarpları, ekstraselüler melanin matrisine gömülü kalın duvara sahip pilocystidia'nın varlığıyla

ilintili parlak yüzeye sahiptir (Moncalvo, 2000). Bu tür yeryüzünün birçok lokasyonunda bulunabilir, meyve gövdesinin şekli ve rengi, konukçu özgülüğü ve coğrafi kökeni gibi özellikler, türün bireysel üyelerini tanımlamak için kullanılmaktadır (Upton, 2000). Morfolojik özellikler, örneğin farklı iklim ve coğrafi koşullar altında yetiştirilmesi ve bireysel türlerin doğal genetik gelişimi (örneğin rekombinasyon, mutasyon) nedeniyle değişmektedir. Bu sebeple, makroskobik özelliklerin tanımı, bu tür için çok sayıda sinonime ve belirsiz bir taksonomiye yol açmıştır. Bazı araştırmacılar ayrıca, geniş fenotipik esnekliği sebebiyle makromorfolojik özelliklerin *Ganoderma* türlerinin belirlenmesinde sınırlı bir eşişe sahip olduğunu savunmaktadır (Zhao ve Zhang, 1994). *Ganoderma* türleri için doğru morfolojik özelliklerin sporların şekil/boyut, bağlam rengi/tutarlılığı, pilear kabuğun anatomisiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Klamidosporların şekli ve üretimi, enzimatik faaliyetler ve büyüme sıcaklık aralığı da morfolojik olarak benzer türleri ayırt etmek için kullanılmaktadır (Saltarelli ve diğ., 2009). Bu türün taksonomisinde genetiksel, biyokimyasal ve moleküler yöntemler de kullanılmıştır. *Ganoderma* türünü tanımlamak için benimsenen moleküler tabanlı yöntemler arasında rekombinant (rDNA) dizileme (Ferref ve Wright 2000), gelişigüzel çoğaltılmış polimorfik DNA-PCR, dahili transkripsiyonlu aralayıcı (ITS) dizileri ve diziyile ilintili çoğaltılmış polimorfizm (Sun ve diğ., 2006), enterobakteriyel olarak tekrar eden genler arası konsensüs elemanlar ve çoğaltılmış parça uzunluğu polimorfizmi yer almaktadır (Zheng ve diğ., 2009). GL taksonomisi sorununa yönelik diğer yaklaşımlar arasında, kemometrik (Chen ve diğ., 2008) ile birleştirilmiş tahribatsız yakın kızılötesi (NIR) yöntemleri, nükleer manyetik rezonans (NMR) tabanlı kimyasal ve metabolik parmak izi meydana getirmek için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) de yer almaktadır (Wen ve diğ., 2010).



**Görsel 1.** *Ganoderma lucidum*, Karst (1881)  
(<https://www.drmfkstore.net/blog/icerik/reishi-mantari-ganoderma-lucidum>, Erişim tarihi: 5.08.2024)



**Görsel 2.** *Ganoderma lucidum* doğal yetişme ortamı  
(<https://www.researchgate.net/figure/Varnish-Conk-Fungus-Ganoderma-lucidum>, Erişim tarihi: 5.08.2024)

### 3.2. Genel özellikler

İlk olarak "Çin tıbbının öncüsü" olarak bilinen Shen Nong'un *Materia Medica*'sında (MÖ 206-MS 8) toksik olmayan, uzun ömürlülüğü teşvik eden ve tonik bir bitki olarak indekslenmiştir (Sharma ve diğ., 2019). Çinliler tarafından hem "ruhsal güç otu" hem de tıbbi özellikleri nedeniyle ömrü uzatan "ölümsüzlük bitkisi" olarak kabul edilirken, bu ülkelerde de kutsallığı, başarıyı, iyiliği, mutluluğu, şansını, ölümsüzlüğü ve sağlığı simgelemekteydi (Sudheer ve diğ., 2019).

Ağaçsı bir Basidiomycetes mantarı olan *Ganoderma*, Aphyllophoral'ın Ganodermataceae familyasına aittir. Doğal ortamda meyve veren gövde, *Ganoderma*'nın hipha adı verilen iskelet filamentlerinden oluşan olgun formudur (Yuen ve Gohel, 2005). Geçmişte, *Ganoderma*'nın biyoaktivitesinin büyük bir kısmı miselyum yerine meyve veren kısımda bulunmaktadır. Ancak *Gandoerma*'nın meyve veren vücut formunun gelişim hızı, ticaret ve sanayiye yönelik yoğun talebi karşılayamayacak kadar yavaştır. Bu üretim sınırlamasının üstesinden gelmek için, *Ganoderma*'nın batık fermantasyon tekniğiyle üretilen misel formu acilen geliştirilmiş ve endüstriyel talebin karşılanamayan ihtiyacını gidermek için yaygın olarak kullanılmaktadır. GL hem tropik hem de yeşil ekosistemlerde dağılmıştır. Asya, Afrika, Amerika ve Avrupa'daki ılıman coğrafi bölgeler ve ülkemiz mikobiyotasında da yaygındır (Sesli ve Denchev, 2008).

GL, acı tadı ve ahşap dokusu nedeniyle yenilebilir mantar olarak sınıflandırılmamakta ve yemek pişirmede kullanılmamaktadır, ancak diğer çeşitli formlarda kullanılmaktadır (Hapuarachchi ve diğ., 2016a). Etnomedikal bilgi açısından, iki bin yılı aşkın bir süredir Uzak Doğu ülkelerinde geleneksel Çin tıbbında sağlığı ve uzun yaşamı teşvik etmek için özel çaylar veya karışımlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Sudheer ve diğ., 2019). Günümüzde bu tür geleneksel yerel pazarlarda veya süpermarketlerde satılmakta ve hala geleneksel tedavi yöntemlerinde antrit, neoplazi, kanser (tek başına veya kimyasal tedavi ve ışın tedavisi ile birleşim halinde), genitoüriner, dermatolojik ve

solunum ve bağışıklık sistemini güçlendirmede kullanılmaktadır (Tibuhwa, 2018).

#### 4. YETİŞTİRİLMESİ, ÜRETİMİ VE KULLANIM OLANAKLARI

Doğada düzensiz dağılım gösteren GL 'ye olan talebin artması nedeniyle bu türü yetiştirme girişimleri yapılmaktadır (Chang ve Buswell, 2008). *Ganoderma* türlerinin yetiştirilmesi için değişik koşullara gerek duyulmaktadır. Değişik lokasyonlarda değişik türler seçilmektedir. Güney Çin'de siyah GL, Japonya'da kırmızı GL kullanılmaktadır. GL ılıman ve nemli ortamlarda gelişmekte ve birçok yabancı çeşidi Uzak Doğu'nun subtropikal kısımlarında bulunmaktadır. 1980'lerin başından günümüze, GL 'un yetiştirilmesi önem taşıyan ve ilgi çekici bir konu olmaktadır. GL'un yetiştirilmesi esnasında mantar kalıntıları gibi substratlar, tahıl, odun ve talaş kullanılmaktadır (Boh ve diğ., 2007).



**Görsel 3.** GL yetiştiriciliği

([https://freegurumk.best/product\\_details/105232920.html](https://freegurumk.best/product_details/105232920.html), Erişim tarihi: 9.08.2024)

GL 'un meyve gövdesinin kültürü birkaç ay sürdüğünden, artan kalite kontrolü ve yıl boyu üretim talepleri nedeniyle miselyum ve kültür suyu bazlı ürünler daha fazla önem kazanmıştır. Sualtı misel

kültüründeki aşamalar ve büyüme parametreleri (örneğin pH ve sıcaklık) kontrollü koşullar sağlanarak kolayca standardize edilebilir ve kültür ortamına bırakılan polisakkaritler gibi bileşenlerin saflaştırılması ve alt akış prosedürleri daha kolay yöntemler içermektedir. Değişik kültür koşulları ve ortam bileşimlerinin misel gelişimini ve hücreden dışarı atılan biyopolimerleri (Sanodiya ve diğ., 2009) güçlü bir şekilde etkilediği de bildirilmiştir. Yang ve Liao (1998), GL'un fermentörde yetiştirilen miselleri tarafından 30-35°C ve 4-4,5 pH'ta polisakkarit üretiminin en uygun olduğunu ve yağ asitleri gibi takviyelerin eklenmesinin misel gelişimini ve biyoaktif maddelerin üretimini hızlandırabileceğini tespit etmişlerdir. GL'un hücre büyümesi için su altı kültüründe, optimum pH'ın EPS (ekzopolisakkaritler) oluşumu için daha düşük oranda olması gerektiği gösterilmiştir. Misel biyokütlesini ve EPS üretimini maksimize etmek için uygulanan iki aşamaya sahip pH kontrol protokolü, kültür pH'ının eksopolisakkarit verimi, kimyasal bileşimi, molekül ağırlığı ve misel morfolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. EPS üretimi için üretken misel morfolojik form, yoğun bir çekirdeğe sahip kompakt bir pelet (pH 4,5'te tutulur) veya tüy benzeri bir pelet (pH 6,0'dan 3,0'a kontrollü kayma) yerine dağılmış bir pelettir. Her pH durumu altında farklı üç polisakkarit üretilmekte, molekül ağırlıkları ve kimyasal içerikleri önemli oranda farklılık göstermektedir (Kim ve diğ., 2006). Yakın zamanda, GL'un daldırılmış kültüründe polisakkaritlerin ve triterpen türlerinden biri olan ganoderik asidin elde edilmesi için yeni üç aşamadan oluşan ışık ışınlama stratejisi oluşturulmuştur (Zhang ve Tang, 2008).



**Görsel 4.** GL yetiştiriciliği

[https://tr.made-in-china.com/co\\_nanmobio/product\\_Natural-Health-Food-Ganoderma-Lucidum-Reishi-Mushroom](https://tr.made-in-china.com/co_nanmobio/product_Natural-Health-Food-Ganoderma-Lucidum-Reishi-Mushroom), Erişim tarihi: 9.08.2024)

Uluslararası pazarda 90'dan fazla GL ürünü tescil almış ve pazarlanmaktadır (Lin, 2000). Dünya çapındaki tüketimin binlerce ton olduğu düşünülmekte ve pazar hızla büyümektedir. Bu ürünlerin dünya çapında toplam pazar değerini içeren yakın zamanda yayınlanmış bir veri bulunmamakla birlikte, 1995'te yayınlanan farklı ticari kaynaklar tarafından toplam tahmini yıllık pazar değeri 1.628 milyon dolar belirlenmiştir (Chang ve Buswell, 1999).

Mantarın çeşitli kısımlarından elde edilen ürünler günümüzde pazarda mevcuttur. Üretim açısından, en çok tercih edilen, toz halindeki ürünün kapsül veya tablet şekline çevrilen meyve gövdesinden oluşmaktadır. Diğer "özütlenmemiş" ürünler ise şu kaynaklardan hazırlanmaktadır:

- fermente tanklarda yetiştirilen su altı sıvı kültürlerinden elde edilen kurutularak toz halini almış miselyumlar,
- yarı katı bir ortamın fungal miselyumlarla aşılması ve inkübasyonu ile substrat, mantar ve miselyumun kurutulmuş ve toz halini almış karışımları,



-sağlam fungal sporlar veya mekanik yollarla kırılmış veya spor duvarları çıkarılmış sporlar.



**Görsel 5.** GL yetiştiriciliği

(<https://teelixir.com/blogs/news/top-17-longevity-super-powers-reishi>, Erişim tarihi: 9.08.2024)

Spor preparatları son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmış ve desteklenmiş olsa da üretim sürecinde artı ve yüksek maliyetli bir adım olan spor duvarının çıkartılması veya kırılmasına yönelik herhangi bir ek tıbbi yöntem tartışılmaktadır. Genellikle diğer ürünler, etanol ya da sıcak su ile daldırılarak oluşturulan sıvı kültürlerden alınan meyve gövdelerinden ya da miselyumlardan çıkarılan malzemelerle (örneğin, polisakkaritler, triterpenler) hazırlanmakta ve daha sonra kuruyana kadar buharlaştırılıp ayrı ayrı veya belirlenmiş oranlarda birlikte kapsüllenmektedir. Süperkritik akışkan CO<sub>2</sub> çıkarma teknolojilerinin benimsenmesi, işleme sırasında gereken düşük sıcaklık nedeniyle çıkarılan maddelerin spektrumunu genişletmektedir. Toz halindeki GL ve diğer mantarların (*Lentinula edodes*, *Flammulina velutipes*, *Grifola frondosa*, *Pleurotus* spp. ve *Agaricus brasiliensis*) ikili, üçlü veya daha fazla sayıdaki karışımları ve diğer tıbbi bitkilerle (örneğin, *spirulina* tozu veya çiçek poleni taneleri) birlikte farklı ürünler hazırlanmaktadır (Görsel 3-6, Chang ve Buswell, 2008).



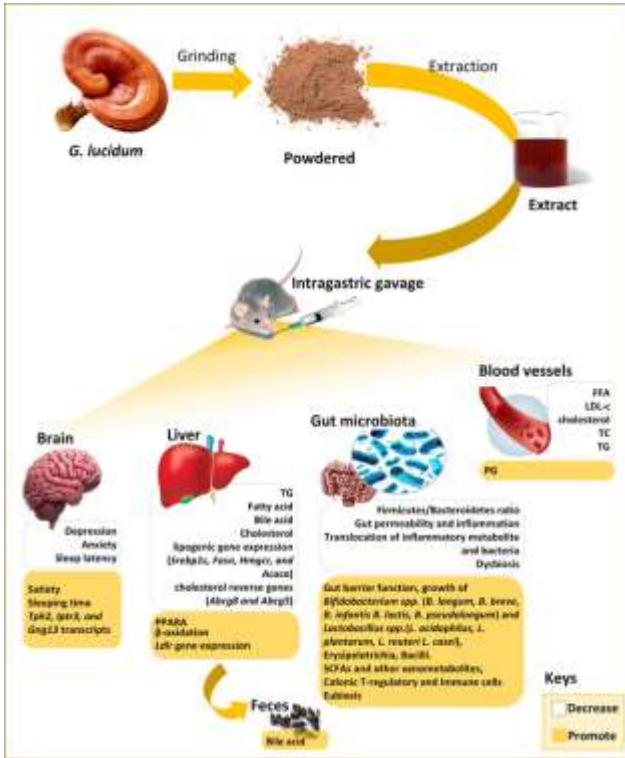
**Görsel 6.** GL yetiştiriciliği

(<https://www.gettyimages.com/photos/red-reishi>, Erişim tarihi: 9.08.2024)

## 5. FİTOKİMYASAL ve FARMAKOLOJİK BİLEŞİMİ

“Ling Zhi, Reishi, Mannentake” olarak da bilinen *Ganoderma* (Curtis) P. Karst., besin döngüsünde ayrıştırıcı ve çevredeki anahtar rolüne ek olarak çok sayıda farmakolojik etkiye sahip, tıbbi, odun parçalayıcı bir basidiomisetir. *GL*, söğüt, meşe, sıgla, akçağaç, karaağaç gibi yaprak döken ağaçların ve iğne yapraklı ağaçların (*larix*, *picea* ve *pinus*) çürüyen ve ölü kütüklerinde yetişen “otların kralı” olarak kabul edilir (Khatian ve Aslam, 2018). *GL*’un uçucu olmayan bileşenleri üzerine yapılan bir çalışmada, mantarın %1,7 kül, %25-29 karbonhidrat, %2,5-5,5 yağ, %60 lif ve %6-9 protein içerdiği tespit edilmiştir (Mau ve diğ., 2002). Ayrıca mantarlar glikoproteinler, terpenoidler, fenoller, steroidler, nükleotid ve türevleri ve polisakkaritler gibi çeşitli biyoaktif bileşenler içermektedir. Mantarlarda bulunan proteinler, bütün esansiyel amino asitleri içerir. Lizin ve lösin açısından oldukça zengindirler. Mantarların toplam yağ asit miktarına oranına göre daha az miktarda yağ içeriği ve daha yüksek oranda çoklu doymamış yağ asit miktarları, bu türlerin sağlık değerine katkıda bulunan faktörler olarak kabul edilir

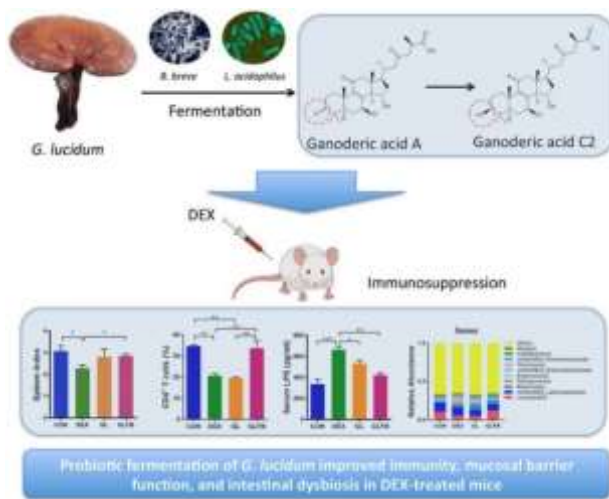
(Sanodiya ve diğ., 2009). Polisakkaritler, triterpenler ve peptidoglikanlar, GL'deki üç temel fizyoaktif bileşendir (Boh ve diğ., 2007). Ancak, her bir bileşenin miktarı ve yüzdesi, doğal ya da ticari ürünlerde farklılık gösterebilmektedir. Hong Kong mağazalarında satışı sunulan ticari *Ganoderma* ürünlerinden rastgele seçilen 11'i, aktif ana bileşen triterpenler ve polisakkaritler açısından değerlendirilmeye alındığında, triterpen miktarının tespit edilemeyen seviyeden % 8'e kadar ve polisakkarit miktarının % 1-6 arasında belirlenmiştir (Görsel 7). Buradaki farklılıklar, mantar türleri ya da suşlarında yararlanılan üretim yöntemlerindeki değişikliklerden meydana gelmektedir (Chang ve Buswell, 2008).



**Görsel 7.** GL terapötik uygulama aşamaları

(<https://www.eurekalert.org/multimedia/975293>, Erişim tarihi: 9.08.2024)

GL, polisakkaritler, flavonoidler ve alkaloidler, amino asitler, steroidler, oligosakkaritler, proteinler, mannitol, B1, B2, B6 vitaminleri, kolin ve inozitol içerir (Cör ve diğ., 2022). Bu mantarın su içeriği %90 olarak bildirilmiştir ve kuru maddesi %12-38 protein, %2-8 yağ, %3-28 karbonhidrat, %2,9-33 lif, %7-11 kül, mineraller (Ca, P, K, Mg, Fe, Zn ve Se) ve bazı vitaminlerden oluşmaktadır. Başka bir çalışmada, GL'un kuru ağırlık bazında protein (%7-8), karbonhidrat (%3-5), ham yağ (%3-5), ham lif (%59), kül (%1,8) ve diğer eser elementlerin kaynağı olarak yararlı olduğu tespit edilmiştir (Borchers ve diğ., 1999). GL 16 amino aside sahiptir. Bunlar arasında glutamik asit, aspartik asit, glisin ve alanin en yüksek göreceli bolluğu göstermiştir (Mau ve diğ., 2002). GL ayrıca çiğnenmesini ve sindirimini zorlaştıran yüksek miktarda kitin içerir (Sudheer ve diğ., 2019). GL'un farmakolojik olarak aktif en önemli bileşenleri triterpenoidler ve polisakkaritlerdir. GL, kanserin ölümcül etkilerini azaltabilen biyoaktif bileşikler için terapötik bir fungal biyofabrika olarak kabul edilmiştir. GL'un tüm kısımlarının kanser karşıtı bileşikler olarak polisakkaritler, triterpenoidler ve peptidoglikanlar ve polifenoller içerdiği belirtilmiştir (Görsel 8, Sharma ve diğerleri, 2019).



Görsel 8. GL probiyotik fermentasyonu (Li ve diğ., 2021)

### 5.1. Polisakkaritler ve peptidoglikanlar

Mantarlar, yüksek molekül ağırlıklı polisakkaritlerin çokluğu sebebiyle popülerdir ve biyoaktif poliglukanlara türlerin bütün kısımlarında rastlanabilmektedir. Polisakkaritler, yapısal olarak geniş fizikokimyasal özelliklere sahip biyolojik makromolekülleri temsil etmektedir (Zhou ve diğ. 2007). Çeşitli polisakkaritler, GL'nin meyve gövdesinden, sporlarından ve miselyumlarından çıkarılmaktadır. Bunlar, fermentörlerde kültüre edilen mantar miselyumları tarafından üretilir, şeker ve peptit bileşimleri ve moleküler ağırlıkları bakımından farklılık gösterebilir (örneğin, ganoderans A, B ve C). GL polisakkaritlerinin (GL-PS'ler) antiülser, antiinflamatuvar, hipoglisemik, antitümörojenik ve bağışıklık sistemini tetikleyici etkileri de içeren geniş bir alanda biyoaktivite sergilediği saptanmıştır (Wachtel-Galor ve diğ., 2004). Polisakkaritler genel olarak mantardan sıcak suyla ekstrakte edilip takiben etanol ya da metanol kullanılarak çökeltme yoluyla elde edilir. GL-PS'lerin yapısal analizler neticesinde ana şeker bileşeninin glikoz olduğunu göstermektedir (Wang ve diğ., 2002). Ancak GL-PS'ler heteropolimerlerdir ve 1-3, 1-4 ve 1-6'ya bağlı  $\beta$  ve  $\alpha$ -D (veya L) dahil olmak üzere değişik konfirmasyonlarda ksiloz, füköz, galaktoz ve mannoz da içermektedir (Bao ve diğ., 2002). Dallanma konfirmasyonu ile çözünürlük özelliklerinin burada yer alan polisakkaritlerin antitümör özelliklerini etkilediği söylenmektedir (Zhang ve diğ., 2000). Mantarlar vücudumuzda yüksek oranda sindirilemeyen ve bu türlerin fiziksel olarak sert bir yapıda olmasını sağlayan bir polisakkarit olan kitinin matrisinden meydana gelmektedir (Upton, 2000).

GL'dan sağlanan yüksek miktarda rafine polisakkarit preparatı karaciğer hastalıkları ve kanseri de içine alarak kronik hastalıkların reçetesiz tedavisi için üretilmektedir. GL'dan çeşitli biyoaktif peptidoglikanlar da izole edilmiştir. Bunlara GL proteoglikanı (antiviral aktiviteye sahip), GL immünomodülatör maddesi, PGY (GL meyve gövdelerinin sulu özütlerinden fraksiyonlanmış ve saflaştırılmış suda

çözünür bir glikopeptit, GL-PS peptidi ve F3 (fükoz içeren bir glikoprotein) dahildir (Wachtel-Galor ve diğ., 2011).

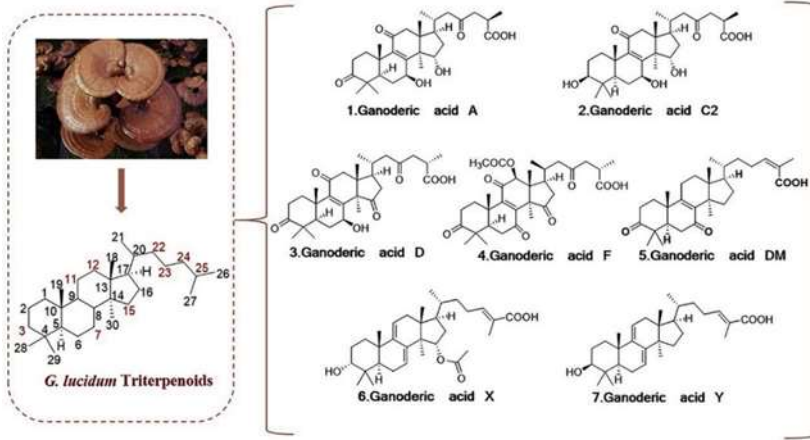
GL polisakkaritlerinin tümü, ana şeker bileşeni olarak glikoz içeren heteropolimer yapılar içerir ve doğrudan sitosital etkilerden ziyade bağışıklık sistemini güçlendirmek için anti-tümör polisakkaritlerinin yapısal analizinden sorumludur. GL'de, triterpenlerin yapısı, lanosterol metaboliti lanostana ve biyosentezi, skualenin siklüsuna dayanmaktadır ve GL ekstraktının tadı, bu triterpenoidlerin varlığından dolayı acıdır. GL'deki triterpenoidlerinin, kemoterapötik ajanlar olarak yararlı olan birçok enzim inhibitör aktivitesine sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca GL polisakkaritleri ve triterpenler, kanserle ilgili immünomodülatör, immün sistemi uyarıcı, anti-inflamatuar, antioksidan ve radyo-koruyucu aktivitelere sahiptir (Ye, 2018). Triterpenoidlerin hepatoprotektif, anti-hipertansif, hipokolesterolemik ve anti-histaminik etkilere, anti-tümör ve anti-anjiyogenik aktivitelere, trombosit agregasyonu ve kompleman inhibisyonu üzerinde etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir. Polisakkaritlerde, özellikle de  $\beta$ -D-glukanlarda, immün modülasyon ve anti-anjiyogenez yoluyla anti-tümör etkilerin var olduğu bilinmektedir. Ayrıca polisakkaritler serbest radikallere karşı koruyucu bir etki gösterir ve mutajenlerin sebep olduğu hücre yaralanmasını azaltır. GL'un polisakkaritleri, terpenleri ve proteinlerinin antikanser etkileri, sitotoksik T veya B lenfositlerin, makrofajların, doğal öldürücü hücrelerin, dendritik hücrelerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin ve bunların tümör nekroz faktörü gibi salgı ürünlerinin aktivasyonunu içeren immünomodülatör etkiyi ortaya çıkarmaktadır. TNF- $\alpha$ , reaktif nitrojen, oksijen ara maddeleri ve interlökinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6); farklılaşmamış dalak hücrelerinin in vitro proliferasyonunu ve sitokinlerin ve antikorların üretimini teşvik ederek tümör hücreleri üzerinde antiproliferatif ve pro-apoptotik etkiler yaratmaktadır. Antikanser ve antimetastatik aktiviteler arasında, NF- $\kappa$ B ve MAPK'nın en kapsamlı şekilde incelenen ana yollarının, daha sonra tümör

hücrelerinin büyümesini inhibe eden sitokinlerin aktive edildiği ve salındığı gösterilmiştir. Ek olarak TLR-4, polisakkaritlere karşı bağışıklık tepkisinin konak savunma mekanizmasında yer alan etkili bir reseptördür (Sohretoglu ve Duang, 2018).

## 5.2. Triterpenler

Terpenler, karbon iskelet yapısı bir veya daha çok izopren C5 biriminden doğal yapıda oluşan bileşik sınıfıdır. Terpen örnekleri monoterpen ve tetraterpendir ( $\beta$ -karoten). Çoğu alkendir, fakat bazıları farklı fonksiyonel gruplar içermektedir. Bu bileşikler bitkilerde yaygın olarak bulunur. Terpenlerin ayrıca antiinflamatuvar, antitümörjenik ve hipolipidemik etkiye sahip oldukları bildirilmektedir. *Ginkgo biloba*, *Rosemarinus officinalis* ve *Panax ginseng* içerdikleri terpenler sayesinde terapötik etkilerinin bulunduğu saptanmıştır (Haralampidis ve diğ., 2002).

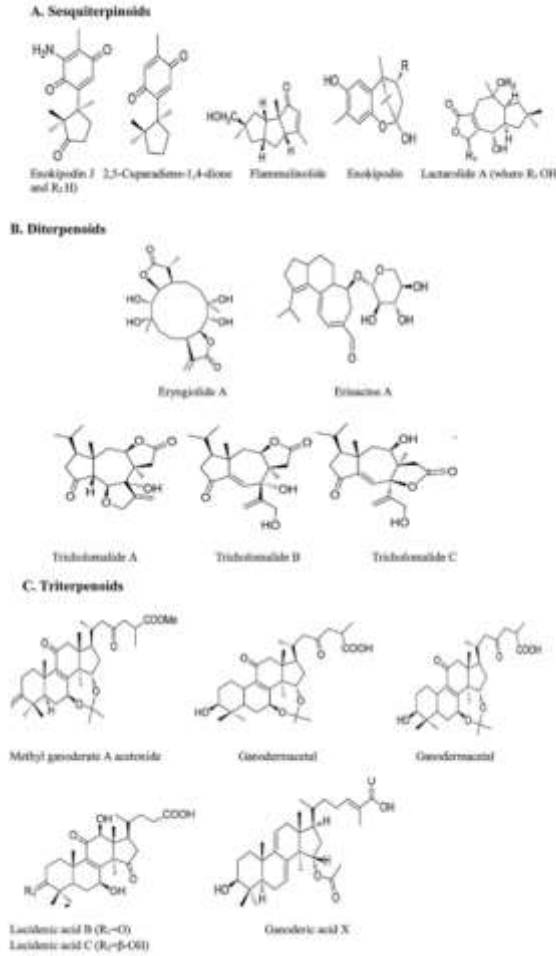
Terpenlerin bir alt sınıfı olan triterpenler, C30'luk bir iskelete sahiptir. Genellikle, triterpenoidler 400-600 kDa oranında molekül ağırlığına sahiptir. Kimyasal yapıları karmaşık ve oksitlenmiştir. Çoğu bitki, büyüme ve gelişim döngülerinde triterpenleri sentezler. Bitkilerin bazıları lateks ve reçine kısımlarında büyük miktarlarda triterpen içermekte ve triterpenlerin hastalıklara karşı direnç oluşturmada rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli bitkilerden triterpen izole edilmiş ve terpenlerin birçok potansiyel faydalı etkiye sahip olduğu gösterilmiş olsa da günümüzde triterpenlerin olumlu bir terapötik ajan olarak kullanılması oldukça sınırlıdır. Genellikle, biyosentezlerinde görev alan enzimler ve biyokimyasal yöntemler hakkında henüz çok fazla bilgi verilmemektedir (Mahato ve Sen, 1997).



Görsel 9. GL triterpenler (Liang ve diğ., 2019)

GL'de triterpenlerin kimyasal yapısı, lanosterolün bir metaboliti olan lanostandır. Lanosterolün biyosentezi de skualenin siklizasyonuna dayanır (Görsel 9-10). Triterpenlerin ekstraksiyonu aseton, metanol, eter, etanol, kloroform ve bu çözücülerin karışımıyla yapılmaktadır (Haralampidis ve diğ., 2002). Ekstraktlar, ters ya da normal fazlı HPLC (Su ve diğ., 2001) dahil olmak üzere çeşitli ayırma yöntemleri ile daha fazla saflaştırılabilir. GL'den ilk elde edilen triterpenler, ganoderik asit A ve B'dir (Kubota ve diğ., 1982). Günümüzde kimyasal bileşimlere ve moleküler yapılandırmalara sahip 100'den fazla triterpenin bulunduğu bilinmektedir. Bunlardan 50'den fazlasının mantara özgü ve yeni keşfedildiği bildirilmiştir. Bunların birçoğu ganoderik ve lüsidenik asittir. Ganoderaller, ganoderioller ve ganodermik asit de tanımlanan diğer triterpenlerdir (Akihisa ve diğ., 2007).





**Görsel 10.** GL terpenoidlerin kimyasal yapısı (Rathore ve diğ., 2017)

Genel olarak, GL triterpenleri, kanser hücrelerinin büyümesini ve istilacı davranışlarını doğrudan baskılayabilirken, GL polisakkaritleri, bağışıklık fonksiyonlarını sinerjistik olarak uyarabilir, bu da bağışıklık hücrelerinin antikanser aktivitelerinin ve sitokinlerin üretiminin artmasına yol açmaktadır (Zhao ve diğ., 2018). Bu bakımdan GL'un anti-anjiyojenik polisakkaritleri, kanser hücrelerinin çoğalmasını, invazyonunu ve metastazını baskılayarak ve kanser hücrelerinin apoptozunu teşvik ederek kanser gelişimini engelleyen ana biyoaktif bileşenlerdir. Farklı kanserlerde moleküler mekanizmalar ve sinyal

yollarıyla çalışırlar. GL açıkça triterpenler açısından zengindir ve bitkiye acı tadını veren ve çeşitli sağlık yararları sağladığına inanılan bu bileşik sınıfıdır. Örneğin lipid düşürücü ve antioksidan etkileri mevcuttur. Ancak, triterpen içeriği mantarın farklı kısımlarında ve büyüme evrelerinde farklıdır. GL'deki değişik triterpenlerin yapısı, bu türün diğer taksonomik olarak farklı diğer türlerden ayırt edilebilmesi için kullanılmaktadır. Ayrıca GL'de bulunan polisakkaritler, triterpenler ve asitler gibi ekstraktlarının anormal nörogenez, epilepsi, omurilik hasarı, nöral tüp defektleri, nevrasteni, depresyon, Alzheimer, Parkinson ve serebrovasküler hastalıklar gibi nörolojik hastalıklardan korunma üzerindeki olumlu etkileri belirlenmiştir (Zhao ve diğ., 2020) destekleyici kanıt görevi görebilir. Triterpen içeriği farklı *Ganoderma* örneklerinin kalite ölçüsü olarak da kullanılmaktadır (Su ve diğ., 2001).

### 5.3. Diğer bileşenler

GL yüksek oranda çoklu doymamış yağ asitlerine sahiptir (PUFA (Wachtel-Galor ve diğ., 2011). Stojkovic ve diğerleri (2014), Sırbistan'daki yabani GL ile Çin'de kültüre edilmiş GL'un besin kompozisyonunu karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, Sırbistan'dan alınan örneklerde protein (11,35 g/100 g dw), toplam tokoferol (104,80 µg/100 g dw) ve şeker (9,15 g/100 g dw), PUFA (%42,42), ergosterol (766,18 mg/100 g ka) ve toplam fenolik bileşikler (3,30 mg/100 g ka) Çin'den alınan numunelerden daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Turfan ve arkadaşlarına göre (2016), doğal ve kültüre edilmiş GL ekstraktlarının kimyasal bileşimindeki farklılıklar, toplama bölgelerine, türün kalitesine, kökenine, yetiştirme koşullarına, hasat aşamalarına ve kültüre alınanların ekstraksiyon süreçlerine göre değişiklik göstermektedir.

*Ganoderma*, hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için üç özellik sunar: herhangi bir toksisite veya yan etki yaratmaz; belirli bir organ üzerinde etkili değildir ve organ fonksiyonunun normalleşmesinin iyileştirilmesini destekler (Valverde ve diğ., 2015).

GL meyve gövdesini element analizi fosfor, silika, kükürt, potasyum, kalsiyum ve magnezyumun ana mineral bileşenleri olduğunu ortaya koymaktadır. Fe, Na, Zn, Cu, Mn ve Sr de düşük miktarlarda, ayrıca ağır metaller Pb, Cd ve Hg da bulunmuştur (Chen ve diğ., 1998). Doğadan toplanan *Ganoderma* spp.'nin dondurularak kurutulmuş meyve gövdelerinin, ana bileşenler olarak potasyum, kalsiyum ve magnezyum olmak üzere %10,2 mineral içeriğine sahip olduğu bildirilmiş, bu örneklemede Cd veya Hg tespit edilmemiştir. GL 72 µg/g kuru ağırlığa kadar Selenyum içerebilir ve büyüme substratında bulunan inorganik selenyumun %25-32'ini selenyum içermekte olan proteinlere aktarabilmektedir (Du ve diğ., 2008).

*Ganoderma* türlerinin Ge (Germanyum) içeriği de dikkat çekici boyuttadır. Doğal ortamından alınan GL meyve gövdelerinden elde edilen mineraller içerisinde Ge konsantrasyon açısından beşinci en yüksek değere sahiptir (489 µg/g) (Chiu ve diğ., 2007). Ayrıca Ge aloe, sarımsak ve ginseng dahil olmak üzere birçok bitkisel gıdada milyarda bir oranında da mevcuttur. Ge temel bir element olmamasına rağmen düşük dozlarda immüno-güçlendirici, antitümör, antioksidan ve antimutajenik aktivitelere sahip olduğu kabul edilmektedir (Kolesnikova ve diğ., 1997). Bununla birlikte, GL'nin germanyum içeriği, GL bazlı ürünleri tanıtmak için kullanılmasına rağmen, bu elementi bu türle ilgili belirli yararlarıyla ilişkilendiren kesin bir kanıt bulunmamaktadır. GL, bildirilen tıbbi etkisine katkıda bulunabilecek proteinler ve lektinler gibi bileşikler de içerir. Kurutulmuş GL'nin protein içeriğinin, diğer birçok mantardan daha düşük (%7-8) olduğu bulunmuştur (Lin ve diğ., 1995).

Biyoaktif proteinlerin, GL'nin tıbbi özelliklerine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Bunlara, miselyumlardan saflaştırılan bir immünosüpresif protein olan LZ-8, antioksidan ve hepatoprotektif aktivite gösteren bir peptit preparatı (GLP) ve GL meyve gövdelerinden izole edilen 15 kDa'lık ganodermin (antifungal protein) dahildir (Wang ve Ng., 2006). Mantarların kurutulması işleminden sonra elde edilen karbonhidrat ve ham lif içeriği %25-29 ve %60 oranlarında

bulunmuştur (Mau ve diğ., 2002). Lektinler (almak, seçmek anlamına gelen Latince legere kelimesinden gelir), enzimatik özellik göstermeyen ve karbonhidratları bağlayan proteinler veya glikoprotein olarak adlandırılabilir. Birçok bitki, hayvan ve mikroorganizma lektin üretmekte ve bunlar çok çeşitli işlevler sergilemektedir. Lektinler hayvanlarda birtakım hücrel döngülerde ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Wang ve diğ.,1998). Lektinler; %9,3 nötr şeker içeren ve pronaz ile tedavi edilen insan eritrositleri üzerinde hemaglutine edici aktivite gösteren bir glikoprotein olduğu ortaya çıkan yeni bir 114-kDa heksamerik lektin de dahil olmak üzere (Thakur ve diğ., 2007) ayrıca mantarın meyve gövdesinden ve miselyumundan da izole edilmektedir.

GL'den elde edilen bileşikler içerisinde pıhtılaşma süresini erteleme özelliğine sahip metaloproteaz enzimi, provitamin D2, nükleozidler ve adenozin/ guanozin gibi nükleotidler yer almaktadır (Paterson, 2006). Ayrıca GL meyve gövdelerinden  $\alpha$ -glukozidazın oldukça spesifik ve etkili bir geri dönüşümlü inhibitörü olan SKG-3'ün izolasyonunu ve fizikokimyasal özelliklerini tanımlamışlardır. GL sporlarının uzun zincirli yağ asidi karışımının antitümör aktivitesine katkıda bulunabilecek içerikte olduğu saptanmıştır (Fukuzawa ve diğ., 2008).

Biyoaktif bileşikleri nedeniyle, modern farmakolojik testler genel olarak GL'nin anksiyolitik, anti anjiyojenik, antidepresan, antitümör, antikanser, sitotoksik, antimetastatik, hipoglisemik, antihiperlipidemik, antihistaminik, anti-obezite, anti- inflamatuvar, antihipertansif, anti-alerjik, antihistaminik, antiradyasyon, hepatoprotektif, kemopreventif, immünomodülatör, anti-anemik, anti-androjenik, antimutajenik, antioksidan, antiparazitik, antihepatit, yaşlanma karşıtı, anti-androjenik, anti-artritik, antidiyabetik, antibakteriyel, antiviral anti-HIV, prebiyotik, nöro-koruyucu, dermatokozmetik, asetilkolinesteraz inhibitörü, akut mide ülseri mukoprotektif, sitokin üretimini indükleyici, lipid peroksidasyonunun/oksidatif DNA hasarının inhibisyonu, bağırsak sağlığının korunması, probiyotiğin uyarılması, erkeklerde idrar yolu,

ateroskleroz, kadınlarda fibromiyalji, trombosit agregasyonu ve topikal sarkoidoz gibi hastalıklara karşı diğer aktivitelerin yanı sıra karaciğer ve böbrekleri koruyucu, kardiyovasküler potansiyel aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir (Ferreira ve diğ., 2015).

## 6. TERAPÖTİK UYGULAMALAR

1980'lerin başında, "fonksiyonel gıda" deyimini ilk kez Japonya'da ortaya çıktı. Fonksiyonel gıda, birkaç kavramı içeren geniş bir terimdir. Örneğin, Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından sağlanan fonksiyonel gıda tanımı, "fonksiyonel gıda, insan vücuduna sağlıklı kalması için gerekli miktarda besin, yani proteinler, karbonhidratlar, yağlar, vitaminler, mineraller ve diğerleri sağlayan kaynaktır" ifadesini içerir. Ek olarak, fonksiyonel gıda 'yapay zeka teknolojisi' kullanılarak pişirilebilir veya hazırlanabilir. Ayrıca, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) fonksiyonel gıdayı "yeterli besinsel etkilerin ötesinde, vücuttaki bir veya daha fazla hedef işlevi, sağlık ve refah durumunun iyileştirilmesi ve/veya hastalık riskinin azaltılmasıyla ilgili bir şekilde yararlı bir şekilde etkileyen bir gıda" olarak tanımlamıştır (Martirosyan ve Singharaj, 2016). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Fonksiyonel Gıda Merkezi'nin (FFC) tanımladığı gibi, fonksiyonel gıdalar "bilinen veya bilinmeyen biyolojik olarak aktif bileşikler içeren, etkili, tanımlanmış ve toksik olmayan miktarlarda, kayıtlı sağlık yararı sağlayan veya kronik hastalıkların veya simbiyotik rahatsızlıklarının önlenmesi, tedavisi veya kontrolü için benzersiz biyobelirteçler kullanılarak bilimsel olarak doğrulanmış bir etki sağlayan gerçek veya işlenmiş gıdalardır" (Martirosyan ve Pisarski, 2017). Gıda Teknolojistleri Enstitüsü'nün (IFT) tanımına göre, fonksiyonel gıdalar, Uluslararası Yaşam Bilimleri Enstitüsü (ILSI) tarafından yayınlanan tanıma benzer şekilde, temel beslenmeye ek olarak sağlık yararları da sağlayan bileşenlere sahip olan gıdalardır (Crowe ve Francis, 2013).

GL birkaç yüz yıldır geleneksel tedavi stratejileriyle işlevsel bir gıda olarak insan sağlığını desteklemek için kullanılmıştır. Günümüzde,

birçok yayınlanmış çalışma, GL'un kabızlık ve gastritten anoreksiyaya, artrite, astıma, bronşite ve diyabete kadar birçok gastrointestinal ve bağırsak dışı hastalığı önlemede veya bunlarla mücadelede çok sayıda sağlık yararını ortaya koymuştur. Ek çalışmalar bu mantarın antikanser, kardiyovasküler hastalıkları ve tümör oluşumunu önleme, antioksidan, kardiyoprotektif, antidiyabetik potansiyeli ve antimikrobiyal aktivitesi hakkında rapor vermiştir (Basnet ve diğ., 2017).

### **6.1. Antioksidan aktivite**

Fizyolojik koşullar altında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile serbest radikal temizleme sistemi tarafından ortadan kaldırılması arasında bir denge vardır. Aşırı ROS seviyeleri redoks dengesizliklerine neden olur ve dokularda oksidatif hasara yol açar. Oksidatif stresin neden olduğu protein, lipid ve DNA hasarı ve bunun sonucunda oluşan yüksek reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri hastalıkların başlangıcında ve gelişiminde yer alan önemli faktörlerdir. GL gibi tıbbi mantarlar, bazı hastalıklar için kombinasyon terapisinde kullanılan antioksidan ve prooksidatif özelliklere sahip türlerdir (Yu ve diğ., 2018).

Antioksidan aktivite gösteren GL'den izole edilen polisakkaritler, dokuları ROS toksisitesine karşı korur ve ayrıca vücudun oksidatif durumunu korumaya yardımcı olur (Jeong ve Park, 2020). Çin Gıda ve İlaç Dairesi (CFDA), GL sporlarından elde edilen bir polisakkarite dayanan bir ilacı onaylamıştır. Bu preparat sadece Çin'de polimiyozit, dermatit ve kas distrofisi için kullanılmaktadır. Ayrıca, refrakter miyopatinin tedavisinde ve glukokortikoidlerle kombinasyon terapisinde kullanılan birkaç hormonal olmayan ilaçtan biridir. Gerçekleştirilen in vivo deneylere göre, GL'den elde edilen polisakkaritler, kalp, karaciğer, dalak ve iskelet kaslarında oksidatif strese karşı anti-inflamatuar ve koruyucu etkiler göstermektedir (Shaher, 2020). GLP'ler SOD (süperoksit dismutaz), GPx (glutatyon peroksidaz), CAT (katalaz), GST (glutatyon S-transferaz), mitokondriyal SDH (süksinat dehidrogenaz)

sentezini indükler ve kan damarlarının endotelini koruyan glutasyonu azaltır (Yu ve diğ., 2018). Bununla birlikte, vasküler endotelin işlev bozukluğunu önemli ölçüde etkileyen ve ateroskleroza neden olan nitrik oksit sentaz (NOS), sitokrom P450, ksantin oksidaz ve miyeloperoksidaz aktivitesini azaltırlar. Kuşkusuz, oksidatif stres birçok organın düzgün çalışmasını bozan birçok metabolik hastalığın etiyojisinde önemli bir rol oynar. Uzun süreli oksidatif stres vücudun yaşlanmasına ve birçok yaşa bağlı hastalığın ortaya çıkmasına yol açar. İn vivo çalışmalar, GLP'nin lipid peroksidasyon seviyelerinde bir azalma ve antioksidan enzimlerin aktivitesinde bir artış sonucunda yararlı bir antioksidan etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Cör ve diğ., 2018). Kullanılan GLP dozuna bağlı olarak, yukarıdaki antioksidan özellikler ı ışınlamasına maruz kalan farelerde ve sıçanlarda servikal karsinom kontrol edildi (Zhou ve diğ., 2012). Diğer in vivo çalışmalar, düşük molekül kütleli polisakkaritlerin (GLP-1 ve GLP-2) orantılı olarak daha yüksek antioksidan ve immünomodülatör aktivite gösterdiğini göstermiştir. Her iki polisakkarit de siklofosamid uygulamasının neden olduğu immünoşüpresyona sahip farelere verilmiştir. Polisakkaritler, beyaz kan hücrelerinin ve lenfositlerin sayısını artırmıştır, bu da hematopoez üzerinde pozitif etki anlamına gelmektedir. Serum IgG ve IgA immünoşüpresyonun düzeyleri de test edilmiş ve yükselmiş IgA bulunmuştur (Li ve diğ., 2020). Bu çalışma, tıbbi mantarda doğal olarak bulunan polisakkaritlerin immünomodülatör aktivitesini göstermiştir. Diğer çalışmalar, iki polisakkarit olan GLP ve GLP UD'nin süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz aktivitesi ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin serum ve karaciğerindeki malondialdehit düzeyi üzerindeki etkisini göstermiştir. Polisakkaritler, esas olarak glikoz ve önemli ölçüde daha düşük miktarlarda fruktoz, mannoz, galaktoz, ksiloz, ramnoz, glukuronik asit ve galakturonik asitten oluşan heteropolisakkaritlerdi. 30 gün boyunca GL'dan ekstrakte edilmiş polisakkaritler verilen fareler, kullanılan GLP dozuyla orantılı olarak antioksidan enzimlerin aktivitesinde artış gösterdi. Dahası,

malondialdehit seviyeleri azaldı. Birçok biyokimyasal dönüşümde, son derece reaktif olan ve mitokondriyal disfonksiyona neden olan oksijen ve azot serbest radikalleri yaratılır. Oksidatif stresin uzun vadeli etkileri yaşlanma süreçlerini önemli ölçüde hızlandırır ve çok sayıda nörodejeneratif hastalık, metabolik sendrom ve neoplazma ile ilişkilidir. Bununla birlikte, GL'den elde edilen polisakkarit preparatlarıyla takviye, daha fazla araştırmanın hedefi olması gereken hayatlarımızın iyileştirilmesine katkıda bulunabilir. Daha ileri çalışmalar, polisakkarit preparatlarının toksisite derecesinin değerlendirilmesine ve klinik çalışmalarda etkililik potansiyellerinin değerlendirilmesine odaklanmalıdır. Şimdiye kadar, GL'den elde edilen polisakkaritin ilaç olarak kullanımını yalnızca CFDA tarafından onaylanmıştır (Xu ve diğ., 2019).

## **6.2. Antidiyabetik aktivite**

Diyabetin uzun vadeli etkileri birçok organın işlev bozukluğunu ve yetmezliğini ortaya çıkarmaktadır (Zhang ve diğ., 2021). Birçok deney, diyabetli hayvanların daha yüksek düzeyde oksidatif strese sahip olduğunu ve redoks dengesizliğinin hastalık gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Xie ve diğ., 2021). Organizmanın, ROS oluşumu ve serbest radikal temizleme sistemi arasında bir denge sağlaması gereken kendi antioksidan sistemi vardır. Streptozotosin kaynaklı diyabetli hayvan çalışmalarında hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidan sistemlerin önemli ölçüde bozulduğu bulunmuştur. Bu, serbest radikal temizleme enzimlerinin, SOD, GPx, CAT ve oksidatif stresin aktivitesini ilgilendiriyordu. GL'dan elde edilen polisakkaritler, ekzojen antioksidanlar gibi davranmış ve malondialdehit seviyelerini azaltarak ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indükleyerek endojen redoks dengesini yeniden sağlamıştır (Huang ve diğ., 2020). Pankreas  $\beta$  hücrelerindeki ultra yapısal değişiklikler üzerine yapılan çalışmalar, oksidatif stres ve diyabetli bir grup hayvanda bu hücrelere verilen hasarı da doğruladı. Dış oksidatif stres, redoks



dengesini önemli ölçüde etkiledi ve mitokondriye zarar verdi. Ancak, bir grup hayvana polisakkarit (GLP'ler) uygulandıktan sonra, redoks dengesinin yeniden sağlanmasıyla pankreas adacık hücrelerinin mitokondrilerinin ultra yapısı korundu (Xie ve diğ., 2021). Hücrelerde aşırı ROS üretimi, mitokondriyal membrana zarar verir, proteinleri okside eder, DNA'da mutasyonlara neden olur ve bu da nihayetinde mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olur (Zhang ve diğ., 2021). Endojen ROS'un çoğu mitokondriyal kökenlidir ve dolaylı olarak insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur (Jayachandram, 2018). GL'dan elde edilen polisakkaritin doğal özütü ayrıca insülin direncini ve pankreas adacık hücrelerindeki hasarı azalttı ve diyabet gelişiminin tüm sürecini, etki süresinin uzamasıyla birlikte başarılı bir şekilde tersine çevirdi (Xie ve diğ., 2021). Yukarıdaki çalışmalar, GL'dan elde edilen polisakkaritlerle ilgili eksik olan gelecekteki klinik çalışmalarda, oksidatif stres seviyesinin, polisakkarit dozunun ve söz konusu doku üzerindeki etki süresinin dikkate alınması gerektiğini ileri sürmektedir. Erken evrelerde ve fizyolojik glikoz seviyelerinde bile meydana gelen oksidatif stres önemli bir rol oynar. İndüklenmiş diyabetli sıçanlarda yapılan son çalışmalar, GLP takviyesinin iltihabı azalttığını ve organizmayı enfeksiyonlara karşı koruyan yararlı bağırsak mikroflorasında artışa yol açtığını göstermiştir (Chen ve diğ., 2020). Bu sonuçlar, GL polisakkaritinin metabolizmanın düzenlenmesi ve bağırsak disbiyozunun modülasyonu üzerindeki yararlı etkilerine ilişkin daha fazla bilgi sağlar (Sang ve diğ., 2021). Glikozun proteinler veya lipitlerle enzimatik olmayan reaksiyonları, organizmanın biyokimyasal ve fizyolojik işlevlerini bozan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumuna yol açar. Mevcut tedavilerin etkinliği, toleransı ve önemli yan etkileri sınırlıdır. Bu nedenle, doğal tedavilere olan ilgi artmaktadır. En ilginç bulgular, GL polisakkaritlerinin güvenli ve antioksidanlar kadar etkili olmasıdır (Vitak ve diğ., 2017).

Bir diğer önemli bulgu ise polisakkaritlerin antihiperglisemik etkiye sahip olmasıdır (Vitak ve diğ., 2017). Bu amaçla, mantarların

normal günlük tüketimini yansıtan GL'dan elde edilen su özütleri de test edildi. Diyabetli laboratuvar hayvanlarına su özütlerinin verilmesinin kan glikoz seviyelerini önemli ölçüde azalttığı bulundu (Xiao ve diğ., 2017). Polisakkaritlerin hipoglisemik etkisi *in vitro* ve *in vivo* olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Wihastuti ve Heriansyah, 2017). Streptozotosin kaynaklı diyabetli sıçanlarda GL'dan elde edilen polisakkaritlerin hipoglisemik etkisi bulunmuştur. GLP ayrıca böbreklerdeki morfolik değişiklikleri hafifletme ve oksidatif stresi azaltma yeteneğine sahiptir. Bu çalışmada, GLP'nin hipolipidemik etkilere neden olduğu, toplam kolesterolü ve trigliseritleri önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Meng ve diğ., 2011). İnsülin direnci olan sıçanlara verilen GL'dan elde edilen polisakkarit vasküler endotel disfonksiyonunu iyileştirdi. Hidrojen peroksit, trigliserit ve toplam kolesterol seviyelerinde azalma oldu ve bu da vasküler endoteli önemli ölçüde iyileştirdi (Heriansyah ve diğ., 2019).

Diyabette genetik ve çevresel koşullar ile bakteriyel mikroflora önemli rol oynar. Literatürde *diabetes mellitus* ile intestinal disbiyoz arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir (Schmidt ve diğ., 2018). Güncel araştırmalar, GLP'nin tip 2 diyabetle ilişkilendirilen intestinal disbiyoz üzerinde bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bağırsak disbiyozu, bağışıklık bozukluklarına, kronik inflamasyona ve metabolitlerinin anormal üretimi yoluyla diabetes mellitus gelişimine aracılık eder. GL'den elde edilen polisakkarit ile dört hafta süren tedavi sonucunda, tip 2 diyabetli sıçanlarda yararlı bakteri seviyesi artmış ve hiperglisemi ve hiperlipidemi hafifletilmiştir (Chen ve diğ., 2020). Ancak, GL'den elde edilen polisakkaritler ile intestinal disbiyoz arasındaki ilişkinin daha net anlaşılması için bu konu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Biyoaktif polisakkaritler, metabolik hastalıklarla ilişkili bozuklukların tedavisi için yeni stratejileri temsil etmektedir. Sonuç olarak, serbest radikallerin ekzojen ve endojen kaynaklarını azaltarak, bunların neden olduğu inflamasyonu inhibe ederek ve GL'den elde edilen antioksidan polisakkaritlerin kullanımını da içeren oksidatif stresin

zararlı etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik potansiyel farmakolojik yaklaşımlar son derece ümit vericidir.

### 6.3. Antibakteriyel aktivite

Terpenler, lektinler, polisakkaritler vb. antimikrobiyal bileşikler olarak kabul edilir ve bakteriyel sitoplazmik membran üzerinde etkileri bulunmaktadır (Kalam ve diğ., 2010). GL'de bulunan bileşikler hem gram pozitif hem de gram negatif bakterileri inhibe edebilir. Örneğin, GL'un sulu bir özütü 15 gram pozitif ve gram negatif bakteri türünü inhibe edebilir.

Ganomisin ve triterpenoidler gibi bazı bileşiklerin geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Shah ve diğ., 2014). GL'den elde edilen kültür sıvıları bakteriyel bitki patojenlerine karşı antibakteriyel aktivite göstermektedir (Robles-Hernández ve diğ., 2021).

GL'den elde edilen özütler, antiproliferatif aktivite için sülforhodamin B boyama yöntemi ve mikroseyreltme plakası yöntemi kullanılarak test edildi. Sonuçlar, beş özütün de etkili bir inhibisyon bölgesi ürettiğini, en iyisinin *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı bir metanol özütü olduğunu ortaya koydu (Radhika, 2021). Sknepnek ve diğ., (2018), yeni, sağlığı destekleyen kombucha ürünleri için kullanılan bir GL sıcak su özütü hazırladılar. Sıvı GL içeceği *Bacillus spizizenii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Rhodococcus equi*, *R. Equi* ve *B. cereus*'e karşı inhibe edici aktivite gösterdi. Ayrıca, GL'den izole edilen peptitler *E. coli* ve *Salmonella typhi*'ye karşı artan antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bu muhtemelen iki mekanizmadan kaynaklanmaktadır: İnhibitör etki, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve bakteriyel hücrelerde hücre içi protein sızıntısının indüklenmesi (Mishra ve diğ., 2018). GL'den Ergosta-5,7,22-triene-3 $\beta$ ,14 $\alpha$ -diol (22Z) izole edildi. Bileşenin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve *Streptococcus pyogenes*'e karşı önemli aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (Abbasian ve diğ., 2018).

Araştırmacılar metanol, kloroform, aseton ve sulu özütler gibi çeşitli GL özütlerini incelediler. *B. subtilis*, *S. aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Corynebacterium diphtheria*, *E. coli*, *Salmonella* sp. ve *P. aeruginosa* gibi farklı bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gözlemlendiler (Radhika, 2021). Ayrıca, Heleno ve diğ., (2013) tarafından yapılan çalışmalar, GL özütlerinin bazılarının streptomisin ve penisilin gibi antibiyotiklerden daha yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiğini göstermiştir. Tüm bu çalışmalar, GL'un çeşitli bakteriyel hastalıkların gelişimini engellediğini düşündürmektedir.

#### 6.4. Antiviral aktivite

Yapılan çalışma sonuçları GL'un çeşitli antiviral ajanların geliştirilmesi için potansiyel bir aday olduğunu göstermektedir (Eo ve diğ., 1999). Genomik dizileme, GL'un herpes, influenza, Epstein-Barr ve hepatit gibi çok sayıda virüse karşı savaşabileceğini, bunların arasında çok virülan ve tehlikeli HINI grip türü de bulunmaktadır. Lu ve diğ. (2019), GLP ile kapsüllenmiş lipozomların (Lip) domuz sirkovirüsü tip 2 veya PCV2'nin inaktivasyonu üzerindeki etkisini araştırdı. Lip-GLP'nin CD4+ ile CD8+ T hücrelerinin oranını artırabildiği, PCV2 yanıtını güçlendirebildiği ve fare serumunda sitokin salgılanmasını uyurabildiği bulundu. Bu nedenle, Lip-GLP, PCV-II'ye karşı bağışıklık yanıtlarını uyarmak için umut verici bir formülasyondur (Liu ve diğ., 2019).

Dengue virüsü (DENV) enfeksiyonunun ciddi sağlık sorunlarına yol açtığı bilinmektedir. Araştırmacılar, GL'den triterpenoidleri DENV NS2B-NS3 proteazının potansiyel inhibitörleri olarak tahmin etmek için bilgisayar tarafından oluşturulan bir tarama yaklaşımı kullandılar. Ganodermanotriol'ün virüs enfeksiyonuna karşı en umut verici bileşik olduğu keşfedildi (Bharadwaj ve diğ., 2019). Enterovirüs 71 (EV71), el, ayak ve ağız hastalığının (HFMD) ve çocuklarda ölümcül nörolojik ve sistemik komplikasyonların başlıca nedenidir. Zhang ve arkadaşları, bazı triterpenoidlerin enterovirüs 71 enfeksiyonuna karşı antiviral

aktivitelerini değerlendirdiler. Test edilen bazı triterpenoidlerin, virüsün hücrelere adsorpsiyonunu engelleyerek virüs enfeksiyonunu önlediği bulunmuştur (Zhang ve diğ., 2014).

Protein bağlı polisakkaritler, GL'un suda çözünür matrisinden izole edildi ve herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) ve tip 2'ye (HSV-2) karşı antiviral aktiviteler gösterdi. GL'den elde edilen suda çözünür ve metanolde çözünür bileşenler, herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) ve 2 (HSV-2), influenza A virüsü (Flu A) ve veziküler stomatit virüsü (VSV) gibi patojenik virüslere karşı *in vitro* aktiviteler gösterdi. Bazı bileşikler, HSV ve VSV'nin sitopatik etkilerini belirgin şekilde engelledi (Eo ve diğ., 2000).

GL'den izole edilen ganoderik asit beta, lucidumol B, ganodermanondiol, ganodermanontriol ve ganolusidik asit A gibi bazı bileşiklerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV)-1 proteaz aktivitesi üzerinde inhibitör etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Min ve diğ., 1998). GL izolatlarının anti-HIV ajanları olarak kullanımı için temel oluşturmak amacıyla hala kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, triterpenoidler anti-HIV aktivitesine sahip en önemli bileşik gibi görünmektedir (Cheng ve diğ., 2021). Ganoderik asit, hepatit B virüsünün (HBV) replikasyonu üzerinde inhibitör etkilere sahiptir (Wachtel-Galor ve diğ., 2011). Bugüne kadar, GA-A, GA-B, GA-C1, GA-C2, GA- $\beta$ , GA-T, GA-Q, GA-H, Ganoderol A, Ganoderol B, ganodermanondiol ve ganodermanontriol'ü içeren birkaç ganoderik asit (GA) ile antiviral güç doğrulanmıştır (Sharma ve diğ., 2019).

Son zamanlarda ortaya çıkan yeni bir koronavirüs (SARS-CoV)-2 salgını şu anda ciddi bir küresel halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Klinik verilerin eksikliğine rağmen, literatürde GL'de bulunan belirli nutrasötiklerin (triterpenoidler, polisakkaritler, nükleotidler, steroller, steroidler, yağ asitleri ve proteinler/peptitler) COVID -19 tedavisinde yararlı olabileceğine dair ikna edici kanıtlar bulunmaktadır (Hetland ve diğ., 2021). Ahmad ve ark.'nin (2024) sonuçları, COVID-19'lu hastalara takviye edilen GL'deki lenfositlerde artış olduğunu göstermektedir.  $\beta$ -

glukanlar PRR sinyallerini artırır. Sonuç olarak, koronavirüs enfeksiyonu da dahil olmak üzere patojenler tarafından oluşturulan enfeksiyonları önleyen koruyucu inflamatuvar yanıtlar gelişir. Bu nedenle, GL COVID-19 enfeksiyonlarının tedavisinde yardımcı olmak için kullanılabilir. GL dahil olmak üzere çeşitli bitkilerde bulunan triterpen glikozitler, viral replikasyonu, emilimi ve penetrasyonu bozarak erken evre insan koronavirüsü 229E enfeksiyonunu önemli ölçüde engellemiştir (Cheng ve diğerleri, 2006). *Ganoderma*, DENV ve EV71'e karşı iyi bir antiviral potansiyel göstermektedir. Ayrıca insan immün yetmezlik virüsü (HIV)-1'in proteaz aktivitesi üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonlarında umut vadeden bir antiviral ajandır.

### **6.5. Hepatoprotektif aktivite**

Karaciğer, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki merkezi rolü için iyi tasarlanmış büyük ve karmaşık bir organdır. Amonyak gibi metabolizmanın atık ürünlerinin detoksifiye edildiği yerdir. Dalakla birlikte, kırmızı kan hücrelerinin kalıntılarının yıkımında ve bileşenlerinin geri dönüşümünde rol oynar. Safra sentezlemek ve salgılamaktan ve pıhtılaşma faktörleri de dahil olmak üzere lipoproteinleri ve plazma proteinlerini sentezlemekten sorumludur. Glikozu glikojen olarak alıp depolayarak (glikojenoliz), gerektiğinde glikoza parçalayarak ve amino asitler gibi karbonhidrat olmayan kaynaklardan glikoz oluşturarak (glukoneogenez) stabil bir kan glikoz seviyesini korur. Hayati bir organ olarak karaciğer, biyolojik dönüşümü ve detoksifikasyonu üstlenerek metabolizmada önemli bir rol oynar (Xiao ve diğ., 2019). Karaciğer ayrıca ilaç eliminasyonunda ve detoksifikasyonunda önemli bir rol oynar ve karaciğer hasarına alkol ve birçok ilaç, yetersiz beslenme, enfeksiyon ve anemi gibi birçok ksenobiyotik neden olabilir. Karaciğer hasarı, çoğu durumda oksidatif stresi içeren ve steatozdan kronik hepatite, fibroza, siroza ve hepatosellüler karsinomaya doğru ilerleyen bir evrimle karakterize

yaygın bir hastalıktır. Stres, aşırı beslenme, alkol ve uyuşturucu kullanımı karaciğer hasarına neden olabilir ve bu da kronik yorgunluğa, pıhtılaşma bozukluğuna, karaciğer yetmezliğine ve hatta kanserlere dönüşebilir. Hepatotoksisite, bir ilaca veya başka bir enfeksiyöz olmayan ajana maruz kalmanın neden olduğu bozulmuş karaciğer fonksiyonuyla ilişkili karaciğer hasarı olarak tanımlanır. Hepatotoksik ajanlar temel hücrel bileşenlerle reaksiyona girebilir ve sonuç olarak hemen hemen her tür karaciğer lezyonuna neden olabilir. Akut veya kronik olsun, karaciğer hasarı sonunda serum aminotransferaz konsantrasyonlarında artışa neden olur (Luo ve diğ., 2021). Karaciğer hasarından kaynaklanan karaciğer hastalıkları toplum ve ekonomi için muazzam yükler getirmiştir. Bu nedenle, mantarların hayati bir kaynak olduğu etkili ve güvenli hepatoprotektif ajanların araştırılmasına olan talep oldukça fazladır.

Son çalışmalar, *G. lucidum*'un alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatit, Non alkolik karaciğer yağlanması hastalığı (NAFLD), fibrozis, karaciğer kanseri, CCl<sub>4</sub> ve amanitin kaynaklı karaciğer hasarı dahil olmak üzere karaciğer hastalıkları üzerinde çeşitli hepatoprotektif etkilere sahip olduğunu bulmuştur. Karaciğer hastalıklarının yaygınlığı her geçen gün dünya çapında artmaktadır ve bu durumu önleyici veya tedavi edici stratejilerinin acilen geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, daha az yan etkiye sahip doğal bir alternatifte ihtiyaç duyulmaktadır. GL'nin biyolojik olarak aktif bileşenleri, bu tür zorlukların üstesinden gelmek ve potansiyel bir doğal hepatoprotektif ajan sağlamak için umut verici bir yaklaşımdır (Liu ve diğ., 2015; Kumar ve diğ., 2020; Leng ve diğ., 2023; Peng ve diğ., 2023).

GL özütü, formaldehit (FA) kaynaklı karaciğer fibrozisi çalışmalarında potansiyel önleyici ve tedavi edici sonuçlar sergilemektedir. GL'nin FA kaynaklı hepatik fibroza karşı hepatoprotektif etkinliği, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalın fosfataz (ALP) ölçülerek değerlendirilmiştir. ALT, transaminasyon sürecini katalize eden

karaciğer fibrozu için önemli bir enzimdir. Karaciğer fibrozu, enzim aktivitesindeki artıştan doğrudan etkilenir (Peng ve diğ., 2023). D-galaktozamin (D-GalN) tarafından indüklenen hepatik fibrozis üzerinde kapsamlı bir araştırma yürütüldü ve GL triterpenlerinin hepatik fibrozis üzerindeki etkileri değerlendirildi. Serum belirteç enzim (ALT ve AST) fonksiyonu, karaciğer süperoksit dismutaz (SOD) seviyeleri, MDA ve GSH aktivitesi D-GalN ile indüklenen karaciğer fibrozunda önemli ölçüde arttı. Bu parametreler, GL toplam triterpen özütleriyle önceden tedavi edilen farelerde normal seviyelerinde tutuldu. Biyolojik göstergelere ve karaciğer histopatolojisi araştırmasına dayanarak, GL'den elde edilen toplam triterpen özütü için ideal hepatoprotektif sonuç 180 mg/kg miktarında bulundu (Soares ve diğ., 2013).

Alkolün en popüler psikoaktif bileşenlerden biri olması nedeniyle, alkolün kötüye kullanımı ve bağımlılığı giderek küresel ölçekte önemli bir sorun haline geliyor. Her yıl yaklaşık 2,5 milyon insan sık ve aşırı alkol tüketimi sonucu ölüyor. Birçok karaciğer hastalığının ortaya çıkmasındaki en büyük tehlikelerden biri alkol kaynaklı karaciğer hasarıdır. Alkol kötüye kullanımı, alkolik hepatit vakalarının %10-35'inde ve karaciğer sirozu vakalarının %10'unda patojenik bir faktördür. GL, lipid metabolizması ve karaciğer sağlığı için bir dizi şaşırtıcı avantaja sahiptir. GL etanol özütünün farelerde alkol kaynaklı karaciğer hasarına karşı savunma etkisi gösterdiği bulunmuştur (Cao ve diğ., 2022). GL etanol özütü, karaciğeri aşırı hepatik lipid birikiminden ve alkolün neden olduğu patolojik değişikliklerden önemli ölçüde korumasının yanı sıra, toplam kolesterol, serum trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, ALT ve AST'deki anormal artışları engeller. Ek olarak, GL diyet müdahaleleri karaciğerdeki MDA ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerini önemli ölçüde azaltır ve katalaz (CAT), GSH, alkol dehidrogenaz (ADH) ve SOD düzeylerini artırır; bunların hepsi alkol kaynaklı oksidatif stresle mücadeleye yardımcı olur (Guo ve diğ., 2022). Ganoderik asit (GA)-A üzerine yapılan özel bir çalışmada, alkol maruziyeti olan farelerde karaciğer metabolitlerinin kompozisyonu



üzerinde, özellikle riboflavin, serin, glisin, pirüvat metabolizması, doymamış yağ asidi biyosentezi, keton cisimlerinin metabolizması, mannoz ve fruktoz metabolik yollarıyla bağlantılı biyobelirteç seviyeleri üzerinde önemli bir düzenleyici etki gösterdiği bildirilmiştir. Dahası, GA-A ile diyet takviyesi, lipid metabolizmasında ve karaciğerdeki inflamatuvar yanıtta yer alan genlerin mRNA seviyelerini önemli ölçüde kontrol etti (Guo ve diğ., 2022).

NAFLD'ye karşı etkili ilaçlara ihtiyaç vardır. GL'den izole edilen hiperdallanmış bir proteoglikan (lipofilik protein ve hidrofilik polisakkarit bileşimi) olan Fudan-Yueyang *G. lucidum* (FYGL), HepG2 hepatositlerinde palmitik asit (PA) kaynaklı steatozu inhibe ettiği bildirilmiştir (Zhong ve diğ., 2018). FYGL, enzimlerin asetil-CoA karboksilaz (ACC) ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivitesini artırarak hepatositlerdeki total kolesterol ve trigliserit düzeylerini önemli ölçüde azaltır, bu da enzimlerin sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1 (SREBP1) ve yağ asidi sentezinin ekspresyonunu baskılar. Dahası, karnitin palmitoil transferaz-1 (CPT-1) ekspresyonunu artırarak yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan steatozu önler. Bu arada, FYGL reaktif oksijen türlerini (ROS) ve MDA'yı azaltabilir ve genel antioksidan kapasitesini ve SOD'yi artırabilir (Yuan ve diğ., 2020). Bu bulgular, FYGL'nin hepatositleri lipid birikiminden, oksidatif strese ve apoptozdan koruma yeteneğine sahip olabileceğini ve olası bir NAFLD tedavisi olarak hareket edebileceğini göstermektedir (Görsel 11).

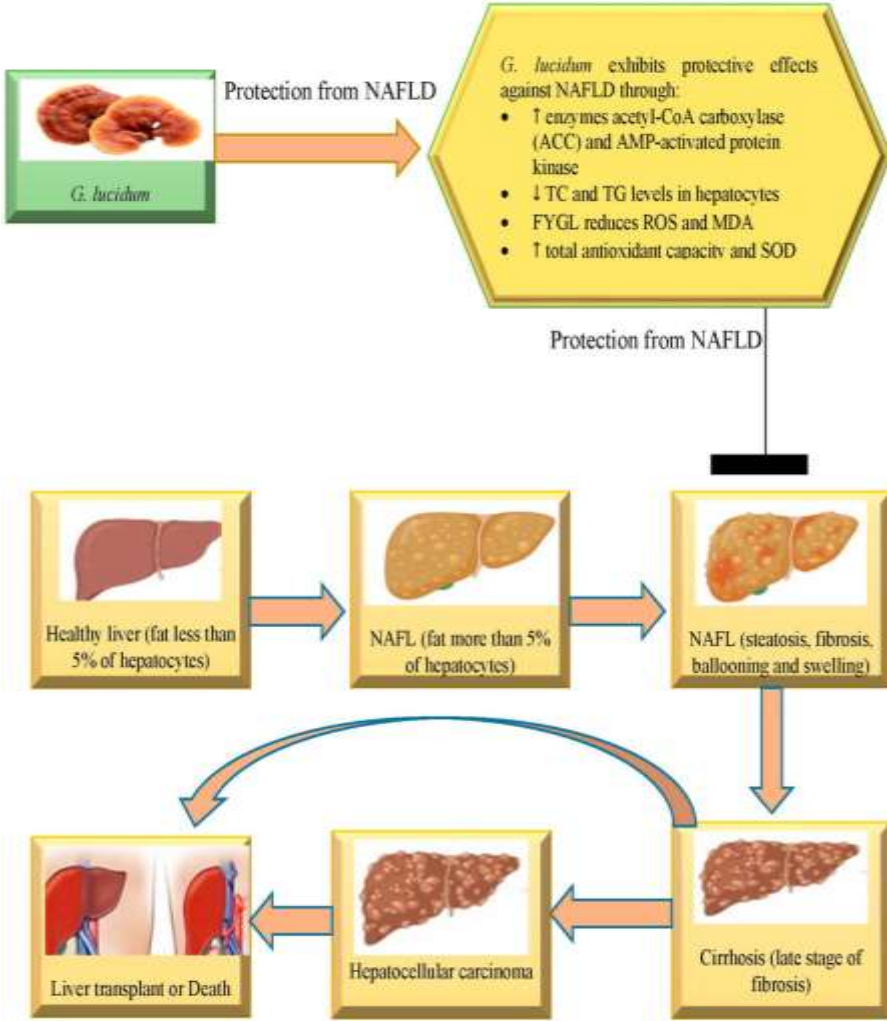
Hepatosit karsinomu (HCC), dünyanın en tehlikeli kanserlerinden biridir. Kronik karaciğer enfeksiyonu ve iltihabı nedeniyle HCC için kemoembolizasyon ve sistemik tedaviler etkisiz kalmaktadır. Birkaç çalışma, HCC hastalarında hem periferik kanda hem de tümör mikroçevresinde CD4+ CD25+ düzenleyici T hücrelerinde (Treg'ler) bir artış keşfetti; bu da kötü bir prognozla örtüşmektedir. Treg'ler, tümör karşıtı bağışıklık reaksiyonunu bozar ve tümör hücrelerinin hücrel bağışıklıktan kaçmasına yardımcı olur (Beyer and Schultze, 2006). Bu

nedenle, Treg'lerin sayısını ve performansını yönetmek değerli ve başarılı bir HCC tedavi stratejisi olabilir. GL polisakkarit (GLPS)'nin hepatoma taşıyan farelerde düzenleyici T hücreleri (Treg) ve efektör T hücreleri (Teff) dengesi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Hepatoma taşıyan farelerde GLPS, tümör büyümesini önemli ölçüde engeller; bu da Tefflerin Treg'lere oranında bir artışla ilişkilidir. Ayrıca GLPS, IL-2 salgısını artırırken Treg'in Teff'in çoğalmasını baskılamasını engeller. T lenfositlerinin GLPS ile tedavisi, miR-125b ekspresyonunu artırarak FoxP3 ve Notch1 ekspresyonunu azalttı (Li ve diğ., 2015). Ayrıca, GLE'nin insan hepatoma HepG2 hücreleri üzerindeki anti-invaziv etkisi değerlendirildi (Weng ve diğ., 2007). Hem forbol-12-miristat-13-asetat (PMA) hem de matris metalloproteinaz (MMP)-9 üretiminin neden olduğu HepG2 hücre invazyonu, GLE yönetimi ile doza bağlı bir şekilde önlendi. GLE, sitoplazmada ERK1/2'yi ve protein kinaz B'nin fosforilasyonunu, nükleer faktör-κB ve HepG2 hücrelerinin çekirdeğindeki aktivatör protein-1 seviyeleriyle birlikte inhibe etti; bunların hepsi GLE'nin MMP-9 üretimi üzerindeki inhibe edici etkilerine katkıda bulundu.

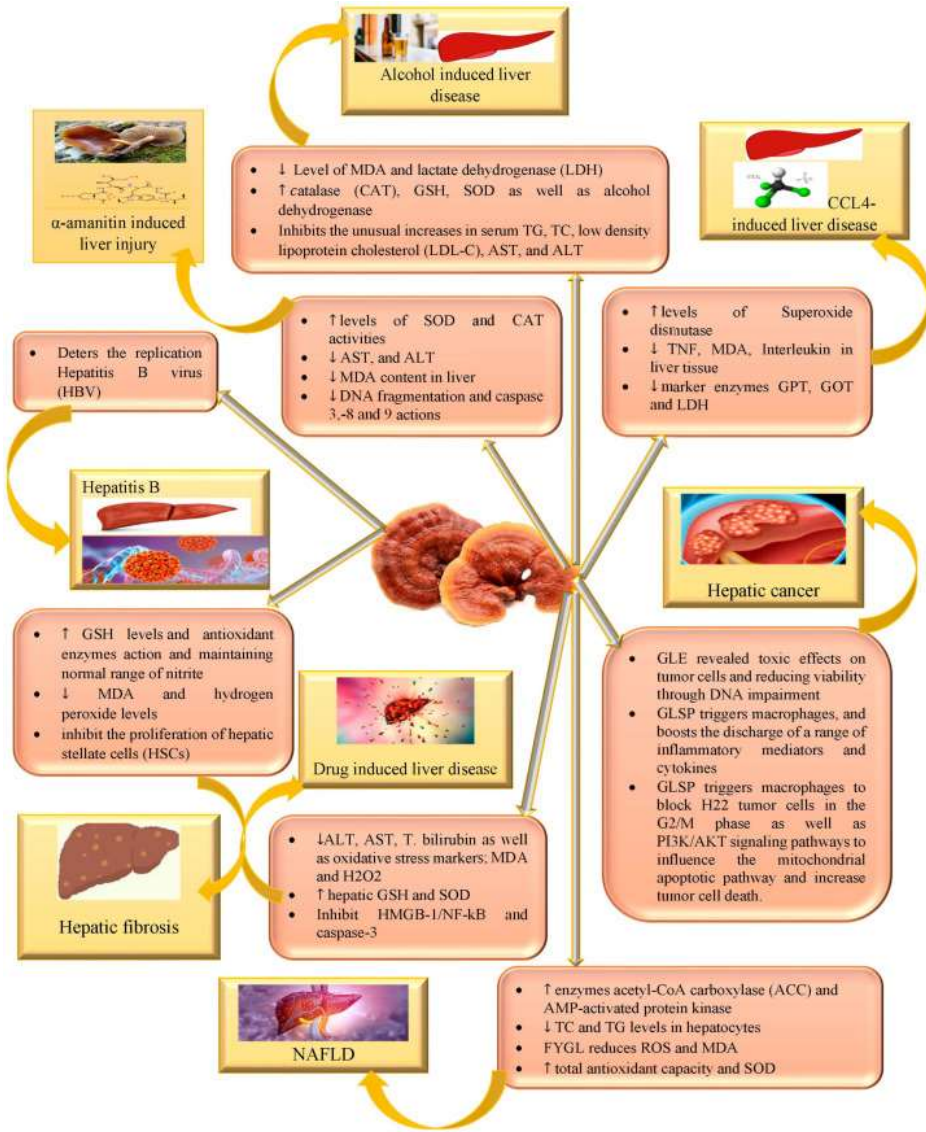
GLPS'nin Kunming farelerinde CCl4 kaynaklı karaciğer hasarına karşı anti-inflamatuar ve hepatoprotektif özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Benzer bir başka çalışma da, yedi gün boyunca 10 mg ve 30 mg/kg dozlarında GA ile tedavinin Kunming farelerini karbon CCl4'ün ürettiği karaciğer hasarından önemli ölçüde koruduğunu bulmuştur. CCl4'ün neden olduğu akut karaciğer hasarı olan farelerde GLPS'nin anti-inflamatuar ve hepatoprotektif etkileri ve potansiyel mekanizmaları bildirilmiştir (Chen ve diğ., 2019).

HepG2215 hücrelerinde hepatit B virüsünün (HBV) replikasyonu, 8 µg/mL konsantrasyonda GL'den alınan ganoderik asit (GA) ile sekiz gün boyunca baskılanmıştır. Fareler ayrıca *M. bovis* BCG ve lipopolisakkarit (*E. coli* 0127: B8'den) tarafından neden olunan karaciğer hasarından GA'lar tarafından önemli ölçüde korundu (Qiu ve diğ., 2019). Dahası, GL'un sıvı fermantasyon suyu, anti-HBV ve hepatoprotektif etki

açısından test edildi. Kültürlenmiş suya, bir Çin bitkisel ilacı olan *Radix Sophorae flavescens* sulu özütü eklendi. *In vitro*, kültürlenmiş su, anti-HBV aktivitesi gösterdi ve fareleri karaciğer hasarından korudu. Ek olarak, GL suyunun *Radix Sophorae flavescens* sulu özütü ile birlikte fermente edilmesinin, bu iki bileşeni yalnızca birleştirmekten daha güçlü terapötik etkilere yol açtığı iddia edilmiştir (Li ve diğ., 2006).



**Görsel 11.** Hepatoprotektif aktivite ve GL (Ahmad ve diğ., 2024)



**Görsel 12.** GL'den izole edilmiş triterpenoidler ve polisakkaritlerin alkol kaynaklı karaciğer hasarına, NAFLD'ye, karaciğer fibrozuna, karaciğer kanserine, hepatit B'ye,  $\alpha$  amantin'e, CCL4'e ve ilaç kaynaklı karaciğer hasarına karşı gösterdiği hepatoprotektif etki (Ahmad ve diğ., 2024).

## 6.6. Nörodejenerasyon önleyici aktivite

Hücrelerdeki redoks dengesizliği ve inflamatuvar medyatörlerin aşırı veya düzensiz üretimi, ateroskleroz, diyabet, Alzheimer hastalığı,

Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların indüklenmesinin bir unsurudur (Zhao ve diğ., 2020). Nörodejeneratif hastalıklarda, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler ve nörotoksik medyatörler salgılayan aktif mikroglialar gözlenir. İki saat boyunca GLP ile tedavi edilen LPS kaynaklı inflamasyon mikroglia hücre hattı üzerinde yapılan bir çalışmada, proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve IL-6 ile indüklenen NO sentaz (iNO) ekspresyonu inhibe edildi (Cai ve diğ., 2017). Diğer çalışma sonuçları, GLP'nin aynı zamanda amiloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) uyarılı birincil fare mikroglialarının ( $A\beta$ ) güçlü bir inhibitörü olduğunu gösterdi; bu, nörolojik inflamasyonun modülasyonunun bir göstergesi olabilir. GLP ayrıca hem mikroglia hücre hattında (BV2) hem de birincil mikroglia hücre hattında anti-inflamatuvar sitokin TGF $\beta$ 'nin ekspresyonunu önemli ölçüde artırdı (Cai ve diğ., 2017). Yukarıdaki in vitro çalışmalara dayanarak, GLP'nin iltihabı azaltmak için Alzheimer hastalığının erken evrelerinde etki gösterebileceği varsayılabilir. Benzer bir çalışmada, büyük bir polisakkarit fraksiyonu içeren *GL* meyve gövdesi özütünün (GLE) etkisi BV2 hücre hattında test edildi. GLE, inflamatuvar süreçlerde yer alan proteinlerin sentezini düzenleyen NF- $\kappa$ B ve MAP kinazlarının sinyal yollarını düzenleyerek hücrelerdeki pro-inflamatuvar sitokin seviyelerini düşürür (Hilliard ve diğ., 2020). Bu nedenle, *GL* meyve gövdesi özütünün sinyal yollarını düzenleyerek nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde de rol oynaması oldukça olasıdır. Son çalışmalar, *GL*'den elde edilen polisakkaritlerin nöroprotektif etkilere sahip olduğunu ve  $\beta$  amiloid peptidi tarafından indüklenen nörotoksisiteyi bozduğunu göstermiştir (Lai ve diğ., 2008). Diğer raporlar, GLP'nin sıçanlara uygulanmasının hipokampuslerini oksidatif hasara karşı koruduğunu bulmuştur (Phan ve diğ., 2015). Bu veriler, polisakkaritin Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılabilme olasılığını ortaya koydu.

Aktifleştirilmiş mikroglia, pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler ve sitotoksik mediatörler salgılar (Perry ve diğ., 2010). Mikroglia, fagositoz

sonucu ölü nöronları ortadan kaldırabilir ancak aynı zamanda fagoptoz yoluyla canlı nöronların ölümüne de neden olabilir. Fagoptoz, beyin nörodejenerasyonu sırasında nöronların kaybında rol oynar. Mikroglia, merkezi sinir sisteminde (CNS) ana bağışıklık savunması olarak görev yapar. Aktif fazda, fagositik mikroglia göç eder ve yaralanma bölgesinde birikir. Mikroglia, beyin makrofajıdır ve apoptotik hücreleri ortadan kaldırma yeteneğine sahiptir (Brown ve Neher, 2014). GL'den elde edilen polisakkarit özütü, amiloid kaynaklı nörotoksisiteyi önemli ölçüde azalttı (Lai ve diğ., 2008). Daha ileri çalışmalar, GL sporunun oksidatif hasara karşı koruma sağlayan sıçan hipokampusu üzerindeki etkisini gösterdi. Bir diğer önemli bulgu ise GLP'nin Parkinson hastalığı olan sıçanlarda mikroglial aktivasyonu inhibe edebilmesiydi (Zhou ve diğ., 2012). Yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların altında yatan diğer önemli süreç ise gen metilasyon döngüsüdür. Yaşlanma süreçlerinin anlaşılmasında, belirli genlerin genom hipometilasyonu ve hipermetilasyonunun ölçümleri ortaya çıkmaktadır. Bu doğrultuda, GL'den elde edilen triterpenlerin ve polisakkaritlerin alkol özütlerinin, yaşlanmaya bağlı sıçanlarda DNA metilasyonunun düzenlenmesi üzerindeki etkileri üzerine bir çalışma yürütülmüştür. Yaşlanma, sekiz hafta boyunca intraperitoneal D-galaktoz uygulamasıyla indüklenmiştir (Liang ve diğ., 2017). GL'den elde edilen alkol özütleriyle yapılan tedaviden sonra beyin dokularında yükselmiş DNA metiltransferaz seviyeleri ve iyileştirilmiş hipokampal piramidal hücre morfolojisi bulundu (Lai ve diğ., 2019). Histokimyasal sonuçlar, kullanılan özütlerin nöronal apoptoz ve beyin atrofi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini ve Alzheimer belirteci  $\beta$ -amiloidin (A $\beta$ 1-42) ifadesini azaltabileceğini göstermiştir (Lai ve diğ., 2019). Yukarıdaki çalışmaya dayanarak, GL'den elde edilen alkol özütlerinin Alzheimer hastalığının ilerlemesini etkileyen DNA metilasyonunu düzenleyebileceği sonucuna varılabilir. DNA metilasyonu üzerine yapılacak daha fazla çalışma, bu süreçlerin ardındaki mekanizmayı açıklamaya yardımcı olacaktır.

### 6.7. Antikanser aktivite

Normal hücreler, hücre döngüsü sürecinde kısıtlı kontrollerle kendi kendini düzenleyen bir oranda bölünürler. Ancak, bu kontroller atlandığında, hücre döngüsünün düzensizleşmesi anormal hücre çoğalmasının altında yatar ve böylece kanser oluşumuna yol açar (Williams ve Stoeber, 2012). Döngü-faz-spesifik antikanser ilaçları sitotoksik veya sitostatik aktivitelere sahiptir. Kemoterapiklerin çoğu da dahil olmak üzere sitotoksik ilaçlar hücreler için toksiktir ve genellikle DNA hasarına neden olarak programlanmış hücre ölümüyle (apoptoz ve otofaji) sonuçlanır. Öte yandan, sitostatik ilaçlar kanser hücrelerinin hücre döngüleri boyunca hızlı çoğalmasını durdurabilir ve onları doğrudan öldürmek yerine belirli bir fazda durdurabilir.

Her yıl kanser teşhisi konulan hasta sayısı artmaktadır. Bazı popülasyonlarda belirli maligniteler önemli bir ölüm nedeni olmuştur. Kanser teşhisi konulan kişiler hastalıkla mücadele etmek, semptomlarını yönetmek ve radyo/kemoterapinin yan etkileriyle başa çıkmak için ellerinden gelen her şeyi yapmak istemektedir. Birçoğu tamamlayıcı ve alternatif tıba yönelmektedir. GL özütü, bu konuda geleneksel Çin tıbbi (TCM) uygulayıcıları tarafından yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Genellikle kanser tedavisinde bağışıklık sistemi destek takviyesi olarak önerilmektedir. GL'un son laboratuvar araştırmaları ve klinik öncesi denemeleri, antitümör aktivitesinin ümit verici sonuçlarını göstermiştir. Ancak, etkinliğine ilişkin klinik kanıtlar yetersizdir ve sağlık hizmeti tüketicileri için toplu bilgi sağlamak amacıyla sistematik bir incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır.

2000 yılında, kötü huylu tümörler dünya çapında tüm nedenlere bağlı 56 milyon ölümün %12'sinden sorumluydu. Yaklaşık 5,3 milyon erkek ve 4,7 milyon kadın kötü huylu tümör geliştirdi ve toplamda 6,2 milyon kişi bu hastalıktan öldü. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Dünya Kanser Raporu'na göre, kanser oranları 2020 yılına kadar %50 artarak 15 milyon yeni vakaya ulaşabilir (Steward, 2003). Kemoterapi ve radyoterapi, geleneksel tıpta kanser hastaları için rutin olarak kullanılan

iki adjuvan tedavidir. Bu iki tedaviyle miyelosüpresyon, gastrointestinal rahatsızlık ve bozukluk, alopesi, yorgunluk ve hatta kardiyak, solunum ve sinir toksisitesi gibi çeşitli yan etkiler ilişkilidir. Bu yan etkiler hastaların ilaçlara uzun vadeli uyumunu etkilemiş ve yaşam kalitelerini düşürmüştür (ONS 2005). Sonuç olarak, son birkaç on yılda alternatif bir kanser ilacı bulmak için çok sayıda onkoloji çalışması başlatılmıştır. GL, geleneksel Çin tıbbında (TCM) yaygın olarak incelenen maddelerden biridir (Boh, 2007).

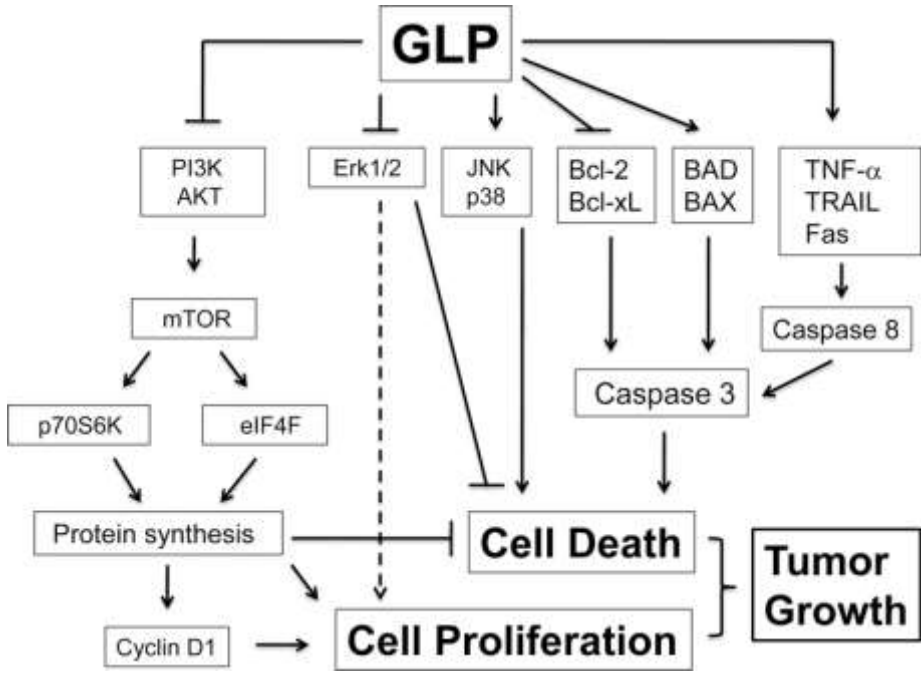
Kanserli hastalarda GL'un klinik çalışmaları sınırlıdır ve sonuçlar bazı yönlerden yetersiz şekilde raporlanmıştır. 2012 yılında Cochrane İş birliği, GL'un kanser tedavisi için randomize kontrollü çalışmaları (RCT) için bir dizi veri tabanını inceledi, ancak 257 çalışmadan yalnızca 5 RCT dahil etme kriterlerini karşıladı (tüm kanser tipleri ve evreleri, patoloji ile teşhis edilen kanserli hastalarda GL etkinliğinin aktif veya plasebo kontrol ile karşılaştırılması) ve tüm hasta grupları Asya ülkelerinden geliyordu. Yazarlar, karakterize edilmemiş veya kısmen karakterize edilmiş polisakkarit özütleri içeren bu 5 çalışmaya dayanarak, GL'un kanser tedavisinde kullanımını haklı çıkaracak yeterli kanıt olmadığı sonucuna vardılar. Ancak GL, konak bağışıklığını uyarmak için alternatif bir yardımcı olarak kullanılabilir. Son olarak, yakın tarihli bir çalışma, 15 jinekolojik kanser hastasından 5'inin GL meyve gövdesi veya spor özütü yutulduktan sonra stabil hastalığa ulaştığını göstermiştir (Jin ve diğ., 2012; Suprasert ve diğ., 2014).

GL'den izole edilen biyolojik olarak aktif bileşiklerin iki ana grubu triterpenoidler (ganoderik asitler, ganoderik alkoller ve bunların türevleri) ve polisakkaritlerdir (esas olarak glukanlar ve glikoproteinler). Ganoderik asitler (GA'lar) gibi GL triterpenoidleri, steroid hormonlara yapısal benzerlik gösterir ve geniş bir antikanser özellik spektrumu sergiler (Boh, 2013). Polisakkaritlerin, özellikle  $\beta$ -D-glukanların antikanser etkileri olduğu, normal hücreleri serbest radikallere karşı koruduğu ve mutajenlerin neden olduğu hücre hasarını azalttığı bilinmektedir. Hem in vitro hem de in vivo yapılan en son laboratuvar

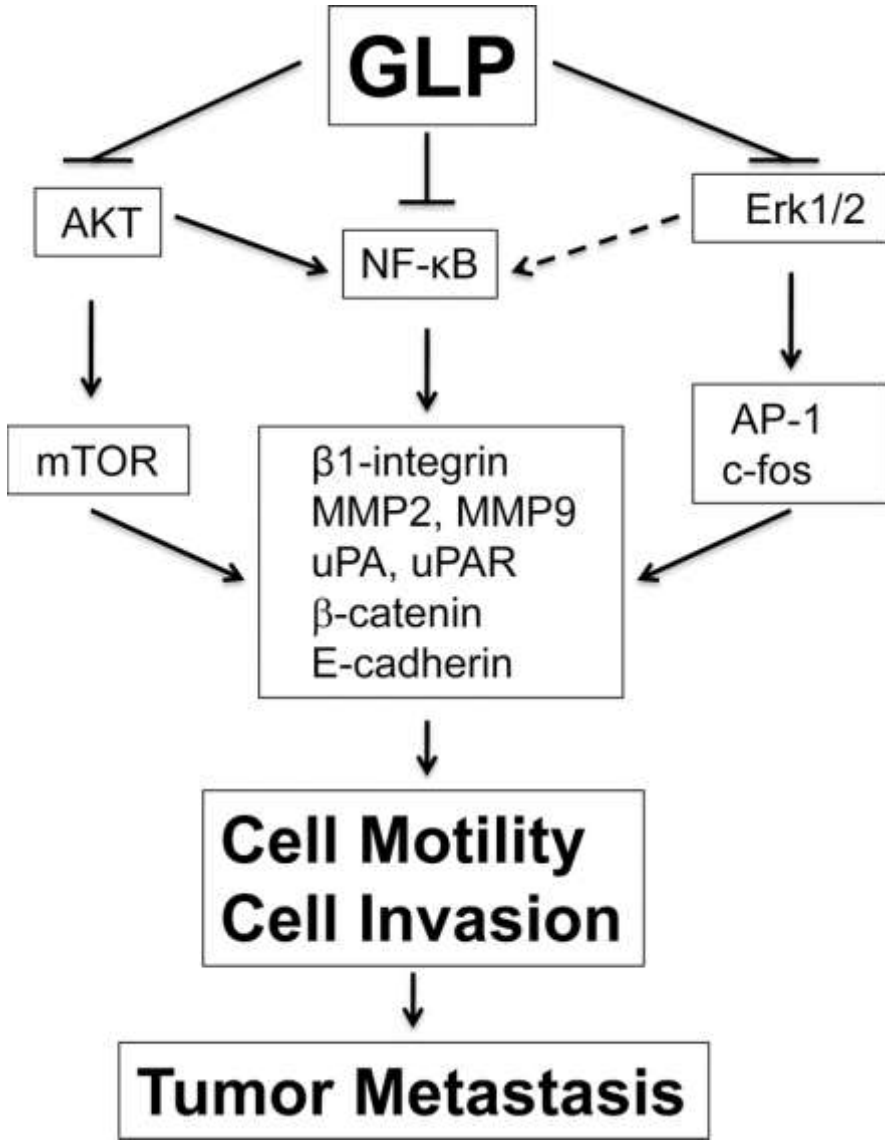


ve klinik öncesi çalışmalara göre, *GL*'un ümit verici antikanser aktivitesi çeşitli farklı mekanizmalara atfedilebilir (Wu ve diğ., 2013). Yue ve diğ., *GL* triterpenleri (GTS) tedavisinin insan servikal karsinom hücrelerinde hücre çoğalmasında, hücre döngüsünde, oksidatif strese ve apoptozda önemli roller oynayan 14 proteinin ekspresyonunu düzenlediğini belirtmişlerdir. Ayrıca, GTS, oksidatif stresi, DNA hasarını ve apoptozu artırarak hücrelerin kemoterapötik doksorubisine (DOX) karşı duyarlılığını indükledi. Ek olarak, *GL* triterpen özütü (GLT) sadece insan kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını bastırmakla kalmadı, aynı zamanda bir ksenograft modelinde tümör büyümesini de engelledi; bu, G0/G1 fazında hücre döngüsünün durması ve programlanmış hücre ölümü Tip II-otofajisinin indüklenmesiyle ilişkilendirildi (Yue ve diğ., 2008).

*GL* polisakkaritleri tümör oluşumunu baskılar ve tümör büyümesini engeller. 38 Se ile zenginleştirilmiş *GL*'den izole edilen yeni bir polisakkarit (SeGLP-2B-1), *in vitro* farklı kanser hücre hatlarının çoğalmasını baskılar ve mitokondri aracılı apoptozu indükler (Shang ve diğ., 2011). *GL* polisakkarit nanopartikülleri, tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri yoluyla önemli antitümör etkinliğe sahiptir ve *GL* polisakkaritlerinin (LZP-F3) ve arsenik trioksitin kombinasyonu, pro-apoptotik yolun indüklenmesini içeren insan ürotelyal karsinom hücrelerinin sinerjik büyüme inhibisyonunu göstermiştir. İki suda çözünür sülfatlanmış ve karboksimetillenmiş *GL* polisakkarit türevi (S-*GL* ve CM-*GL*), G2/M fazında hücre döngüsünün durmasını indükledi ve hayvanlar için düşük toksisite ile *in vitro* ve *in vivo* sarkom tümör hücrelerinin büyümesini baskıladı (Wang ve diğ. 2009).



**Görsel 12.** GL polisakkaritlerinin tümör hücreleri üzerindeki anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkilerine dahil olan sinyal yolları (Sohretoglu ve Huang, 2018).



**Görsel 13.** GLpolisakkaritlerinin anti-metastatik etkisinde rol oynayan sinyal yolları (Sohretoglu ve Huang, 2018).

## 7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Doğal maddelerle tedavi esas olarak Uzak Doğu ülkelerinde binlerce yıldır kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir. Çin tıbbında, mikoterapi, yani tıbbi mantarlardan elde edilen biyoaktif bileşikler kullanılarak uygulanan tedavi, terapiler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu yöntem, bilinen mantarlardan elde edilen özütlerin ve preparatların kullanımını içermektedir. Bu mantarlardan biri, özellikleri Asya ülkelerinde takdir edilen ve bir nutrasötik olarak değerlendirilen GL'dir. Çok yönlü bir mantar türü olan GL, kliniklerde birden fazla hastalığı tedavi etmek ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için uygulanmaktadır. Türün tüm biyoaktif bileşenleri arasında, ana biyoaktif bileşenler, antitümör, immün düzenleyici, antioksidan, antidiyabetik, antibakteriyel ve antifungal etkiler ve nöroproteksiyon aktiviteleri gibi birçok terapötik etkiye sahip olan GL polisakkaritleridir (GLP'ler). GL özütlerinin düzenli olarak uygulanmasının bağışıklık sistemini ve birçok metabolik hastalığın tedavisini desteklediğine ve yaşam süresini uzattığına inanılmaktadır. Araştırma sonuçları, GL'den elde edilen polisakkaritlerin farmakolojik özellikleri kullanılarak yapılan araştırmalar birçok hastalığın geleneksel tedavisine yardımcı olabileceğini göstermektedir. GLP'nin etki mekanizmalarının derinlemesine araştırılması, doğal kökenli etkili kemopreventif ajanların geliştirilmesine yol açabilir. Ancak, doğal özlerle takviye, uygulanan ilaçlarla etkileşime girme potansiyeli de taşımaktadır. Mantarların sağlıklı bir gıda ve biyolojik olarak aktif maddelerin kaynağı olarak avantajlarına ilişkin farkındalığımız sürekli olarak gelişmektedir. Ancak, yayınlanmış ümit verici verilere rağmen, tıbbi mantarların terapötik faydalarını değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Yan etkisi olmayan nutrasötiklerle tedavinin araştırılması, metabolik hastalıkların tedavisi için geliştirebilecek zorlu bir basamaktır. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar GLP'nin sadece kanser hücreleri üzerinde anti-proliferatif, pro-apoptotik ve anti-göç etkilerinin

olmadığını, aynı zamanda anti-anjiyojenik ve immünomodülatör etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, GLP'nin kombine kullanımı konvansiyonel kemoterapi ve/veya radyoterapi alan kanser hastaları için faydalı olabilir ve hastanın bağıklık fonksiyonunu iyileştirmeye ve konvansiyonel tedavinin toksisitesini hafifletmeye yardımcı olabilir. Dahası, literatüre göre güvenli bir ürün olarak değerlendirilmiştir. Ancak, immünomodülatör etki mekanizmalarını ve GLP'nin doğrudan kanser karşıtı etkilerini açıklamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, farklı hasta grupları için daha uygun şekilde tasarlanmış klinik çalışmalar da garanti edilmelidir. GL'de bulunan doğal olarak oluşan, biyolojik olarak aktif bileşiklerin etkili hepatoprotektif etkisi, başarılı hepatoprotektif maddeler bulma çabasında ümit vericidir. Daha az yan etkiye sahip sentetik ilaçlara alternatif olabilecek doğal kaynaklardan gelen yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak, bu araştırmalar GL'den kaynaklanan karaciğer rahatsızlıklarını tedavi etmek için yeni ilaçlar geliştirmek için içgörülü bilgiler ve sağlam bir temel sunmaktadır. Karaciğer rahatsızlığı olan insanların sayısındaki küresel artış eğilimi nedeniyle, çok yönlü mekanizmalar aracılığıyla potansiyel sonuçlar sağlayabilen etkili ilaçlara yönelik önemli bir talep vardır. Dahası, hepatoprotektif aktiviteyi desteklemek için GL'den elde edilen çok sayıda bileşiğin etkinliğini belirlemek için araştırmalar ve klinik deneyler devam etmektedir. Çalışmalar ve daha fazla araştırma, özellikle hepatik kanser, hepatit, hepatik fibroz ve NAFLD olmak üzere çok çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılabilir tıbbi ve nutrasötik formülasyonlar oluşturmayı kolaylaştırabilir. Hepatik bozuklukları ortadan kaldırmak için daha ileri deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılabilir çeşitli ortaya çıkarılmamış bileşikler bulmak için farklı parametreler üzerinden ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKÇA

- Abbasian, S., Farahani, N. N., Mir, Z., Alinejad, F., Haeili, M., Dahmardehei, M., Mirzaii, M., Khoramrooz, S. S., Nasiri, M. J., & Darban-Sarokhalil, D. (2018). Genotypic characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from a burn centre by using agr, spa and SCCmec typing methods. *New Microbes and New Infections*, 26, 15-19.
- Ahmad, M. F., A Alsayegh, A., Ahmad, F. A., Akhtar, M. S., Alavudeen, S. S., Bantun, F., Wahab, S., Ahmed, A., Ali, M., Elbendary, E. Y., Raposo, A., Kambal, N., & H Abdelrahman, M. (2024). *Ganoderma lucidum*: Insight into antimicrobial and antioxidant properties with development of secondary metabolites. *Heliyon*, 10(3), e25607.
- Akihisa, T., Nakamura, Y., Tagata, M., Tokuda, H., Yasukawa, K., Uchiyama, E., Suzuki, T., & Kimura, Y. (2007). Anti-inflammatory and anti-tumor-promoting effects of triterpene acids and sterols from the fungus *Ganoderma lucidum*. *Chemistry & Biodiversity*, 4(2), 224-231.
- Bao, X., Liu, C., Fang, J., & Li, X. (2001). Structural and immunological studies of a major polysaccharide from spores of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. *Carbohydrate Research*, 332(1), 67-74.
- Basnet, B. B., Liu, L., Bao, L., & Liu, H. (2017). Current and future perspective on antimicrobial and anti-parasitic activities of *Ganoderma* sp.: an update. *Mycology*, 8(2), 111-124.
- Beyer, M., & Schultze, J. L. (2006). Regulatory T cells in cancer. *Blood*, 108(3), 804-811.
- Bharadwaj, S., Lee, K. E., Dwivedi, V. D., Yadava, U., Panwar, A., Lucas, S. J., Pandey, A., & Kang, S. G. (2019). Discovery of *Ganoderma lucidum* triterpenoids as potential inhibitors against Dengue virus NS2B-NS3 protease. *Scientific Reports*, 9(1), 19059.
- Boh B. (2013). *Ganoderma lucidum*: a potential for biotechnological production of anti-cancer and immunomodulatory drugs. *Recent Patents on Anti-cancer Drug Discovery*, 8(3), 255-287.
- Boh, B., Berovic, M., Zhang, J., & Zhi-Bin, L. (2007). *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnol Annu Rev.*, 13, 265-301.

- Borchers, A. T, Stern, J. S, Hackman, R. M., Keen, C. L., & Gershwin, M. E. (1999). Mini-review: Fungi, tumors and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 221, 281-93.
- Brown, G. C., & Neher, J. J. (2014). Microglial phagocytosis of live neurons. *Nature reviews. Neuroscience*, 15(4), 209-216.
- Cai, Q., Li, Y., & Pei, G. (2017). Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* attenuate microglia-mediated neuroinflammation and modulate microglial phagocytosis and behavioural response. *J Neuroinflammation*, 14, 63.
- Cao, Y. J., Huang, Z. R., You, S. Z., Guo, W. L., Zhang, F., Liu, B., Lv, X. C., Lin, Z. X., & Liu, P. H. (2022). The protective effects of ganoderic acids from *Ganoderma lucidum* fruiting body on alcoholic liver injury and intestinal microflora disturbance in mice with excessive alcohol intake. *Foods (Basel, Switzerland)*, 11(7), 949.
- Chang, S. T., & Buswell, J. A. (1999). *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllphoromycetidae): Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. *Int J Med Mushrooms*, 1, 139-46.
- Chang, S. T., & Buswell, J. A. (2008). Safety, quality control and regulatory aspects of mushroom dietary supplements. 6th International Conference on Fungal Biology and Mushroom Products, 188-95. GAMU GmbH, Krefeld, Germany.
- Chen, M., Xiao, D., Liu, W., Song, Y., Zou, B., Li, L., Li, P., Cai, Y., Liu, D., Liao, Q., & Xie, Z. (2020). Intake of *Ganoderma lucidum* polysaccharides reverses the disturbed gut microbiota and metabolism in type 2 diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 155, 890-902.
- Chen, T. Q., Li, K. B., He, X. J., Zhu, P. G., & Xu, J. (1998). Micro-morphology, chemical components and identification of stump-grown *Ganoderma lucidum* spore. *J Proc '98 Nanjing Intl Symp Science and Mushroom Cultivation*, 214.
- Chen, Y. S., Chen, Q. Z., Wang, Z. J., & Hua, C. (2019). Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against carbon tetrachloride-induced liver injury in kunming mice. *Pharmacology*, 103(3-4), 143-150.

- Chen, Y., Zhu, S. B., Xie, M. Y., Nie, S. P., Liu, W., Li, C., Gong, X. F., & Wang, Y. X. (2008). Quality control and original discrimination of *Ganoderma lucidum* based on high-performance liquid chromatographic fingerprints and combined chemometrics methods. *Analytica Chimica Acta*, 623(2), 146-156.
- Cheng, P. G., Teoh, T. C., & Rizman-Idid, M. (2021). Chemical compounds and computational prediction of their inhibitory effects on the hiv-1 gp120 receptor by lingzhi or reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (agaricomycetes), with antler-like morphology of fruiting bodies. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 23(7), 63-77.
- Cheng, P. W., Ng, L. T., Chiang, L. C., & Lin, C. C. (2006). Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 33(7), 612-616.
- Chien, C. M., Cheng, J. L., Chang, W. T., Tien, M. H., Tsao, C. M., Chang, Y. H., Chang, H. Y., Hsieh, J. F., Wong, C. H., & Chen, S. T. (2004). Polysaccharides of *Ganoderma lucidum* alter cell immunophenotypic expression and enhance CD56+ NK-cell cytotoxicity in cord blood. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(21), 5603-5609.
- Cör Andrejč, D., Knez, Ž., & Knez Marevci, M. (2022). Antioxidant, antibacterial, antitumor, antifungal, antiviral, anti-inflammatory, and neuro-protective activity of *Ganoderma lucidum*: An overview. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 934982.
- Cör, D., Knez, Ž., & Knez Hrnčič, M. (2018). Antitumour, antimicrobial, antioxidant and antiacetylcholinesterase effect of *Ganoderma lucidum* terpenoids and polysaccharides: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(3), 649.
- Crowe, K. M., Francis, C., & Academy of Nutrition and Dietetics (2013). Position of the academy of nutrition and dietetics: functional foods. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(8), 1096-1103.
- Du, M., Wang, C., Hu, X. C., & Zhao, G. (2008). Positive effect of selenium on the immune regulatory activity of the lingzhi or reishi medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllphoromycetidae), proteins in vitro. *Int J Med Mushrooms*, 10, 337-44.



- Eo, S. K., Kim, Y. S., Lee, C. K., & Han, S. S. (1999). Antiviral activities of various water and methanol soluble substances isolated from *Ganoderma lucidum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 68(1-3), 129-136.
- Eo, S. K., Kim, Y. S., Lee, C. K., & Han, S. S. (2000). Possible mode of antiviral activity of acidic protein bound polysaccharide isolated from *Ganoderma lucidum* on herpes simplex viruses. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(3), 475-481.
- Ferreira, I. C., Heleno, S. A., Reis, F. S., Stojkovic, D., Queiroz, M. J., Vasconcelos, M. H., & Sokovic, M. (2015). Chemical features of *Ganoderma* polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities. *Phytochemistry*, 114, 38-55.
- Fukuzawa, M., Yamaguchi, R., Hide, I., Chen, Z., Hirai, Y., Sugimoto, A., Yasuhara, T., & Nakata, Y. (2008). Possible involvement of long chain fatty acids in the spores of *Ganoderma lucidum* (Reishi Houshi) to its anti-tumor activity. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 31(10), 1933-1937.
- Gao, Y., Gao, H., Chan, E., Tang, W., Xu, A., Yang, H., Huang, M., Lan, J., Li, X., Duan, W., Xu, C., & Zhou, S. (2005). Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum*, in mice. *Immunological Investigations*, 34(2), 171-198.
- Gottlieb, A. M., Ferref, E., & Wright, J.E. (2000). rDNA analyses as an aid to the taxonomy of species of *Ganoderma*. *Mycol Res.*, 104, 1033-45.
- Guo, W. L., Cao, Y. J., You, S. Z., Wu, Q., Zhang, F., Han, J. Z., Lv, X. C., Rao, P. F., Ai, L. Z., & Ni, L. (2022). Ganoderic acids-rich ethanol extract from *Ganoderma lucidum* protects against alcoholic liver injury and modulates intestinal microbiota in mice with excessive alcohol intake. *Current Research in Food Science*, 5, 515-530.
- Hapuarachchi, K. K., Wen, T. C., Jeewon, R., & Wu, X. (2016a) Mycosphere Essays 7: *Ganoderma lucidum* are the beneficial anti-cancer properties substantiated? *Mycosphere*, 7: 305-332.
- Haralampidis, K., Trojanowska, M., & Osbourn, A. E. (2002). Biosynthesis of triterpenoid saponins in plants. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 75, 31-49.

- Heleno, S. A., Ferreira, I. C., Esteves, A. P., Ćirić, A., Glamočlija, J., Martins, A., Soković, M., & Queiroz, M. J. (2013). Antimicrobial and demelanizing activity of *Ganoderma lucidum* extract, p-hydroxybenzoic and cinnamic acids and their synthetic acetylated glucuronide methyl esters. *Food and Chemical Toxicology*, British Industrial Biological Research Association, 58, 95-100.
- Heriansyah, T., Nurwidyaningtyas, W., Sargowo, D., Tjahjono, C. T., & Wihastuti, T. A. (2019). Polysaccharide peptide (PsP) *Ganoderma lucidum*: a potential inducer for vascular repair in type 2 diabetes mellitus model. *Vascular Health and Risk Management*, 15, 419-427.
- Hetland, G., Johnson, E., Bernardshaw, S. V., & Grinde, B. (2021). Can medicinal mushrooms have prophylactic or therapeutic effect against COVID-19 and its pneumonic superinfection and complicating inflammation? *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(1), e12937.
- Hilliard, A., Mendonca, P., & Soliman, K. F. A. (2020). Involvement of NFκB and MAPK signaling pathways in the preventive effects of *Ganoderma lucidum* on the inflammation of BV-2 microglial cells induced by LPS. *Journal of Neuroimmunology*, 345, 577269.
- Ho, Y. W., Yeung, J. S., Chiu, P. K., Tang, W. M., Lin, Z. B., Man, R. Y., & Lau, C. S. (2007). *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide reduced the production of proinflammatory cytokines in activated rheumatoid synovial fibroblast. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 301(1-2), 173-179.
- <https://www.drmfkstore.net/blog/icerik/reishi-mantari-ganoderma-lucidum>,  
Erişim tarihi: 5.08.2024
- [https://www.researchgate.net/figure/Varnish-Conk-Fungus-Ganoderma-lucidum\\_fig4\\_355408885](https://www.researchgate.net/figure/Varnish-Conk-Fungus-Ganoderma-lucidum_fig4_355408885), Erişim tarihi: 5.08.2024
- Huang, C. H., Lin, W. K., Chang, S. H., & Tsai, G. J. (2020). Evaluation of the hypoglycaemic and antioxidant effects of submerged *Ganoderma lucidum* cultures in type 2 diabetic rats. *Mycology*, 12(2), 82-93.
- Jayachandran, M., Vinayagam, R., Ambati, R. R., Xu, B., & Chung, S. S. M. (2018). Guava leaf extract diminishes hyperglycemia and oxidative stress, prevents β-cell death, inhibits inflammation, and regulates NF-κB signaling pathway in STZ induced diabetic rats. *BioMed Research International*, 4601649.

- Jeong, Y. U., & Park, Y. J. (2020). Ergosterol Peroxide from the Medicinal Mushroom *Ganoderma lucidum* Inhibits Differentiation and Lipid Accumulation of 3T3-L1 Adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 460.
- Jin, X., Ruiz Beguerie, J., Sze, D. M., & Chan, G. C. (2012). *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD007731.
- Kalam, S., Pandey, A. K., & Sandhu, S. S. (2010). Evaluation of antibacterial activity of different *Ganoderma lucidum* extracts. *J. Sci. Res.*, 3, 9-13.
- Khatian, N., & Aslam, M. (2018). A review of *Ganoderma lucidum* (Reishi): A miraculous medicinal mushroom. *Inventi Rapid: Ethnopharmacology*, 4: 1-6.
- Kim, H. M., Park, M. K., & Yun, J. W. (2006). Culture pH affects exopolysaccharide production in submerged mycelial culture of *Ganoderma lucidum*. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 134(3), 249-262.
- Kolesnikova, O. P., Tuzova, M. N., & Kozlov, V. A. (1997). Screening of immunoactive properties of alkancarboxylic acids derivatives and germanium-organic compounds in vivo. *Immunologiya*, 10, 36-8.
- Kubota, T., Asaka, Y., Miura, I., & Mori, H. (1982). Structures of ganoderic acid A, B, two new lanostane type bitter triterpenes from *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. *Helv Chim Acta*, 65, 611-619.
- Kumar, S. P., Girija, A. S., & Priyadharsini, J. V. (2020). Targeting NM23-H1-mediated inhibition of tumour metastasis in viral hepatitis with bioactive compounds from *Ganoderma lucidum*: A computational study. *Indian J. Pharm. Sci.* 82, 300-305.
- Lai, C. S., Yu, M. S., Yuen, W. H., So, K. F., Zee, S. Y., & Chang, R. C. (2008). Antagonizing beta-amyloid peptide neurotoxicity of the anti-aging fungus *Ganoderma lucidum*. *Brain Research*, 1190, 215-224.
- Lai, G., Guo, Y., Chen, D., Tang, X., Shuai, O., Yong, T., Wang, D., Xiao, C., Zhou, G., Xie, Y., Yang, B. B., & Wu, Q. (2019). Alcohol extracts from *Ganoderma lucidum* delay the progress of alzheimer's disease by regulating dna methylation in rodents. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 272.

- Leng, Y., Wang, F., Chen, C., Wan, X., Li, X., Wang, H., & Wang, S. (2023). Protective effect of *Ganoderma lucidum* spore powder on acute liver injury in mice and its regulation of gut microbiota. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, 28(2), 23.
- Li, A., Shuai, X., Jia, Z., Li, H., Liang, X., Su, D., & Guo, W. (2015). *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b. *Journal of Translational Medicine*, 13, 100.
- Li, J., Gu, F., Cai, C., Hu, M., Fan, L., Hao, J., & Yu, G. (2020). Purification, structural characterization, and immunomodulatory activity of the polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 143, 806-813.
- Li, Y., Liu, H., & Qi, H. (2021). Probiotic fermentation of *Ganoderma lucidum* fruiting body extracts promoted its immunostimulatory activity in mice with dexamethasone-induced immunosuppression. *Biomed Pharmacother*, 141: 111909.
- Li, Y.Q., & Wang, S. F. (2006). Anti-hepatitis B activities of ganoderic acid from *Ganoderma lucidum*. *Biotechnology Letters*, 28(11), 837-841.
- Li, Z., Liu, J., & Zhao, Y. (2005). *Ganoderma lucidum* miselyumlarından in vitro izole edilen bir proteoglikanın antiherpetik aktivitesinin altında yatan olası mekanizma. *J Biochem Mol Biol.*, 38(1), 34-40.
- Liang, C. Y., Liang, Y. M., Liu, H. Z., Zhu, D. M., Hou, S. Z., Wu, Y. Y., Huang, S., & Lai, X. P. (2017). Effect of *Dendrobium officinale* on D-galactose-induced aging mice. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 10.1007/s11655-016-2631-x.
- Liang, C., Tian, D., & Liu, Y. (2019). Review of the molecular mechanisms of *Ganoderma lucidum* triterpenoids: Ganoderic acids A, C2, D, F, DM, X and Y. *Eur J Med Chem.*, 174, 130-141.
- Lin, J. M., Lin, C. C., Chen, M. F., Ujiiie, T., & Takada, A. (1995). Radical scavenger and antihepatotoxic activity of *Ganoderma formosanum*, *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma neo-japonicum*. *J Ethnopharmacol.*, 47, 33-41.

- Lindequist, U., Niedermeyer, T. H., & Jülich, W. D. (2005). The pharmacological potential of mushrooms. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2(3), 285-299.
- Liu, Y. J., Du, J. L., Cao, L. P., Jia, R., Shen, Y. J., Zhao, C. Y., Xu, P., & Yin, G. J. (2015). Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on carbon tetrachloride-induced hepatocyte damage in common carp (*Cyprinus carpio* L.). International Immunopharmacology, 25(1), 112-120.
- Liu, Z., Zhu, T., He, J., Zhang, Y., Gu, P., Qiu, T., Bo, R., Hu, Y., Liu, J., & Wang, D. (2019). Adjuvanticity of *Ganoderma lucidum* polysaccharide liposomes on porcine circovirus type-II in mice. International Journal of Biological Macromolecules, 141, 1158-1164.
- Lu, S. Y., Peng, X. R., Dong, J. R., Yan, H., Kong, Q. H., Shi, Q. Q., Li, D. S., Zhou, L., Li, Z. R., & Qiu, M. H. (2019). Aromatic constituents from *Ganoderma lucidum* and their neuroprotective and anti-inflammatory activities. Fitoterapia, 134, 58-64.
- Luo, M., Xu, H., Dong, Y., Shen, K., Lu, J., Yin, Z., Qi, M., Sun, G., Tang, L., Xiang, J., Deng, Z., Dickschat, J. S., & Sun, Y. (2021). The mechanism of dehydrating bimodules in trans-acyltransferase polyketide biosynthesis: A showcase study on hepatoprotective hangtaimycin. Angewandte Chemie (International ed. in English), 60(35), 19139-19143.
- Mahato, S. B., & Sen, S. (1997). Advances in triterpenoid research, 1990-1994. Phytochemistry, 44(7), 1185-1236.
- Martirosyan, D. M., & Pisarski, K. (2017). Bioactive compounds: functional food and their roles in human health, classifications and definitions. martirosyan d., zhou j.-r., eds. bioactive compounds and cancer. Food Science Publisher. San Diego, CA, ABD, 238-277.
- Martirosyan, D. M., & Singharaj, B. (2016). Health claims and functional food: the future of functional foods under fda and efsa regulation. Danik M. and Bryan. Functional Foods for Chronic Diseases, Edited by Martirosyan DM, Dallas, Food Science Publisher, 410-424.
- Mau, J., Lin, H., & Chen, C. (2002). Antioxidant properties of several medicinal mushrooms. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50(21), 6072-7.

- Meng, C., Zhu, H., Yang, S., Wu, F., Zheng, H., Chen, E., & Xu, J. (2011). Attenuating effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on myocardial collagen cross-linking relates to advanced glycation end product and antioxidant enzymes in high-fat-diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Carbohydr. Polym.*, 84, 180-185.
- Min, B. S., Nakamura, N., Miyashiro, H., Bae, K. W., & Hattori, M. (1998). Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their inhibitory activity against HIV-1 protease. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 46(10), 1607-1612.
- Mishra, J., Rajput, R., Singh, K., Puri, S., Goyal, M., & Bansal, A. (2018). Antibacterial natural peptide fractions from Indian *Ganoderma lucidum*. *Int. J. Pept. Res. Ther.*, 24, 543–554. 10.1007/s10989-017-9643-z.
- Paterson, R. R. (2006). *Ganoderma*-a therapeutic fungal biofactory. *Phytochemistry*, 67(18), 1985-2001.
- Peng, H., Zhong, L., Cheng, L., Chen, L., Tong, R., Shi, J., & Bai, L. (2023). *Ganoderma lucidum*: Current advancements of characteristic components and experimental progress in anti-liver fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1094405.
- Perry, V. H., Nicoll, J. A., & Holmes, C. (2010). Microglia in neurodegenerative disease. *Nature reviews. Neurology*, 6(4), 193-201.
- Phan, C. W., David, P., Naidu, M., Wong, K. H., & Sabaratnam, V. (2015). Therapeutic potential of culinary-medicinal mushrooms for the management of neurodegenerative diseases: diversity, metabolite, and mechanism. *Critical Reviews in Biotechnology*, 35(3), 355-368.
- Qiu, Z., Zhong, D., & Yang, B. (2019). Preventive and therapeutic effect of *Ganoderma* (lingzhi) on liver injury. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1182, 217-242.
- Radhika R. (2021). Antibacterial activity of *Ganoderma lucidum* extracts against mdr pathogens. *Int. J. Mod. Agric.*, 10, 3488-3493.
- Rathore, H., Prasad, S., & Sharma, S. (2017). Mushroom nutraceuticals for improved nutrition and better human health: A review. *PharmaNutrition*, 5(2), 35-46.
- Robles-Hernández, L., Salas-Salazar, N. A., & Gonzalez-Franco, A. C. (2021). Purification and characterization of antibacterial activity against

- phytopathogenic bacteria in culture fluids from *Ganoderma lucidum*. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(18), 5553.
- Saltarelli, R., Ceccaroli, P., & Iotti, M. (2009). Biochemical characterization and antioxidant activity of mycelium of *Ganoderma lucidum* from Central Italy. *Food Chemistry*, 116(1), 143-151.
- Sang, T., Guo, C., Guo, D., Wu, J., Wang, Y., Wang, Y., Chen, J., Chen, C., Wu, K., Na, K., Li, K., Fang, L., Guo, C., & Wang, X. (2021). Suppression of obesity and inflammation by polysaccharide from sporoderm-broken spore of *Ganoderma lucidum* via gut microbiota regulation. *Carbohydrate Polymers*, 256, 117594.
- Sanodiya, B. S., Thakur, G. S., Baghel, R. K., Prasad, G. B., & Bisen, P. S. (2009). *Ganoderma lucidum*: A powerful pharmacological macrofungus. *Curr Pharm Biotechnol.*, 10(8): 717-42.
- Schmidt, T. S. B., Raes, J., & Bork, P. (2018). The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell*, 172(6), 1198-1215.
- Sesli, E., & Denchev, C. (2008). Checklists of the myxomycetes, larger ascomycetes, and larger basidiomycetes in Turkey. *Mycotaxon*, 106:65-67.
- Shah, P., Modi, H. A., Shukla, M. D., & Lahiri S. K. (2014). Preliminary phytochemical analysis and antibacterial activity of *Ganoderma lucidum* collected from Dang District of Gujarat, India. *Int. J. Curr. Microbiol. App Sci.*, 3, 246-255.
- Shaher, F., Qiu, H., Wang, S., Hu, Y., Wang, W., Zhang, Y., Wei, Y., Al-Ward, H., Abdulghani, M. A. M., Alenezi, S. K., Baldi, S., & Zhou, S. (2020). Associated Targets of the Antioxidant Cardioprotection of *Ganoderma lucidum* in Diabetic Cardiomyopathy by Using Open Targets Platform: A Systematic Review. *BioMed Research International*, 7136075.
- Shang, D., Li, Y., Wang, C., Wang, X., Yu, Z., & Fu, X. (2011). A novel polysaccharide from Se-enriched *Ganoderma lucidum* induces apoptosis of human breast cancer cells. *Oncology Reports*, 25(1), 267-272.
- Sharma, C., Bhardwaj, N., Sharma, A., Tuli, H. S., & Katial, P. (2019). Bioactive metabolites of *Ganoderma lucidum*: Factors, mechanism and broad-spectrum therapeutic potential. *J Herb. Med.*, 17: 100268.
- Sknepnek, A., Pantić, M., Matijašević, D., Miletić, D., Lević, S., Nedović, V., & Niksic, M. (2018). Novel kombucha beverage from Lingzhi or Reishi

- medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum*, with antibacterial and antioxidant effects. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 20(3), 243-258.
- Soares, A. A., de Sá-Nakanishi, A. B., Bracht, A., da Costa, S. M., Koehnlein, E. A., de Souza, C. G., & Peralta, R. M. (2013). Hepatoprotective effects of mushrooms. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18(7), 7609-7630.
- Sohretoglu, D., & Huang, S. (2018). *Ganoderma lucidum* polysaccharides as an anti-cancer agent. *Anticancer Agents Med Chem*, 18, 667-674.
- Stewart, B.W., & Kleihues, P. (2003) *World Cancer Report*. IARC Press, Lyons, 232-236.
- Stojković, D. S., Barros, L., Calhelha, R. C., Glamočlija, J., Ćirić, A., van Griensven, L. J., Soković, M., & Ferreira, I. C. (2014). A detailed comparative study between chemical and bioactive properties of *Ganoderma lucidum* from different origins. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65(1), 42-47.
- Su, C. H., Yang, Y. Z., Ho, H. O., Hu, C. H., & Sheu, M. T. (2001). High-performance liquid chromatographic analysis for the characterization of triterpenoids from *Ganoderma*. *Journal of Chromatographic Science*, 39(3), 93-100.
- Sudheer, S., Alzorqi, I., Manickam, S., & Ali, A. (2019). Bioactive Compounds of the Wonder Medicinal Mushroom *Ganoderma lucidum*. *Bioactive molecules in food*. In Reference Series in Phytochemistry; Mérillon JM, Ramawat KG, Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 1863-1893.
- Sun, S. J., Gao, W., Lin, S. Q., Zhu, J., Xie, B. G., & Lin, Z. B. (2006). Analysis of genetic diversity in *Ganoderma* population with a novel molecular marker SRAP. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 72(3), 537-543.
- Suprasert, P., Apichartpiyakul, C., Sakonwasun, C., Nitisuwanraksa, P., & Phuackchantuck, R. (2014). Clinical characteristics of gynecologic cancer patients who respond to salvage treatment with Lingzhi. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(10), 4193-4196.
- Thakur, A., Rana, M., Lakhanpal, T. N., Ahmad, A., & Khan, M. I. (2007). Purification and characterization of lectin from fruiting body of *Ganoderma lucidum*: lectin from *Ganoderma lucidum*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1770(9), 1404-1412.



- Tibuhwa, D. D. (2018). Edible and medicinal mushrooms sold at traditional markets in Tanzania. *Res J For*, 12: 1-14.
- Turfan, N., Karadeniz, M., & Ünal, S. (2016). Doğadan toplanan ve portakal kütüğünde yetiştirilen *Ganoderma lucidum* (Curtis.) P. Karst mantar türünün bazı kimyasal içeriklerinin karşılaştırılması. *Turkish JAF Sci Technol*, 4(3), 158-162.
- Upton R. (2000). American Herbal Pharmacopeia and Therapeutic Compendium: Reishi Mushroom, *Ganoderma lucidum*. Standards of Analysis, Quality Control, and Therapeutics. U.S.A. Canada: Santa Cruz.
- Valverde, M. E., Hernández-Pérez, T., & Paredes-López, O. (2015). Edible mushrooms: improving human health and promoting quality life. *International*
- Vitak, T., Yurkiv, B., Wasser, S., Nevo, E., & Sybirna, N. (2017). Effect of medicinal mushrooms on blood cells under conditions of *Diabetes mellitus*. *World Journal of Diabetes*, 8(5), 187-201.
- Wachtel-Galor, S., Buswell, J. A., Tomlinson, B., & Benzie, I. F. (2004). Lingzhi polyphore mushroom. In: *herbal and traditional medicine: Molecular Aspects of Health*. New York: Marcel Dekker Inc, 179-228.
- Wachtel-Galor, S., Yuen, J., Buswell, J. A., & Benzie, I. F. (2011). *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi): A medicinal mushroom. (Benzie and Wachtel-Galor, eds.). *Herbal Medicine*, 2nd edition. Boca Raton (FL). CRC Press/Taylor&Francis. 53 p. ISBN-13: 978-1-4398-0713-2.
- Wang, H., & Ng, T. B. (2006). Ganodermin, an antifungal protein from fruiting bodies of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. *Peptides*, 27(1), 27-30.
- Wang, H., Ng, T. B., & Ooi, V. E. C. (1998). Lectins from mushrooms. *Mycol. Res.*, 102, 897-906.
- Wang, J., Zhang, L., Yu, Y., & Cheung, P. C. (2009). Enhancement of antitumor activities in sulfated and carboxymethylated polysaccharides of *Ganoderma lucidum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(22), 10565-10572.
- Wang, Y. Y., Khoo, K. H., Chen, S. T., Lin, C. C., Wong, C. H., & Lin, C. H. (2002). Studies on the immuno-modulating and antitumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides: functional and proteomic

- analyses of a fucose-containing glycoprotein fraction responsible for the activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(4), 1057-1062.
- Wasser, S. P., Coates, P., Blackman, M., Cragg, G., Levine, M., Moss, J., & White, J. (2005) Reishi or Lingzhi (*Ganoderma lucidum*). In: *Encyclopedia of Dietary Supplements*, Marcel Dekker, New York, 680-690.
- Wen, H., Kang, S., Song, Y., Song, Y., Sung, S. H., & Park, S. (2010). Differentiation of cultivation sources of *Ganoderma lucidum* by NMR-based metabolomics approach. *Phytochemical Analysis: PCA*, 21(1), 73-79.
- Weng, C. J., Chau, C. F., Chen, K. D., Chen, D. H., & Yen, G. C. (2007). The anti-invasive effect of lucidenic acids isolated from a new *Ganoderma lucidum* strain. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(12), 1472-1477.
- Wihastuti, T. A., & Heriansyah, T. (2017). The inhibitory effects of polysaccharide peptides (PsP) of *Ganoderma lucidum* against atherosclerosis in rats with dyslipidemia. *Heart International*, 12(1), e1-e7.
- Williams, G. H., & Stoeber, K. (2012), The cell cycle and cancer. *J. Pathol.*, 226, 352-364.
- Wu, G. S., Guo, J. J., Bao, J. L., Li, X. W., Chen, X. P., Lu, J. J., & Wang, Y. T. (2013). Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum*-a review. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22(8), 981-992.
- Wu, Y., & Wang, D. (2009). A new class of natural glycopeptides with sugar moiety-dependent antioxidant activities derived from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies. *Journal of Proteome Research*, 8(2), 436-442.
- 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.
- Xiao, J., Wang, F., Wong, N. K., He, J., Zhang, R., Sun, R., Xu, Y., Liu, Y., Li, W., Koike, K., He, W., You, H., Miao, Y., Liu, X., Meng, M., Gao, B., Wang, H., & Li, C. (2019). Global liver disease burdens and research

- trends: Analysis from a Chinese perspective. *Journal of Hepatology*, 71(1), 212-221.
- Xie, F., Wu, M., Lai, B., Halim, M., Liu, S., & Shi, D. (2021). Effects of redox interference on the pancreatic mitochondria and the abnormal blood glucose. *Free Radical Research*, 55(2), 119-130.
- Xu, Y., Zhang, X., Yan, X. H., Zhang, J. L., Wang, L. Y., Xue, H., Jiang, G. C., Ma, X. T., & Liu, X. J. (2019). Characterization, hypolipidemic and antioxidant activities of degraded polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 135, 706-716.
- Yang, F. C., & Liau, C. B. (1998). The influence of environmental conditions on polysaccharide formation by *Ganoderma lucidum* in submerged cultures. *Process Biochem.*, 33, 547-553.
- Ye, H. (2018). Healthy benefits of *Ganoderma lucidum* as herb medicinal mushroom. *CPQ Nutrition*, 1(5), 01-07.
- Yu, Y., Shen, M., Song, Q., & Xie, J. (2018). Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. *Carbohydrate Polymers*, 183, 91-101.
- Yuan, S., Pan, Y., Zhang, Z., He, Y., Teng, Y., Liang, H., Wu, X., Yang, H., & Zhou, P. (2020). Amelioration of the lipogenesis, oxidative stress and apoptosis of hepatocytes by a novel proteoglycan from *Ganoderma lucidum*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 43(10), 1542-1550.
- Yue, Q. X., Xie, F. B., Guan, S. H., Ma, C., Yang, M., Jiang, B. H., Liu, X., & Guo, D. A. (2008). Interaction of *Ganoderma* triterpenes with doxorubicin and proteomic characterization of the possible molecular targets of *Ganoderma* triterpenes. *Cancer Science*, 99(7), 1461-1470.
- Yuen, J. W., & Gohel, M. D. (2005). Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: a review of scientific evidence. *Nutr. Cancer*, 53(1): 11-17.
- Zhang, L., Zhang, M., Zhou, Q., Chen, J., & Zeng, F. (2000). Solution properties of antitumor sulfated derivative of alpha-(1->3)-D-glucan from *Ganoderma lucidum*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 64(10), 2172-2178.
- Zhang, W., & Tang, Y. J. (2008). A novel three-stage light irradiation strategy in the submerged fermentation of medicinal mushroom *Ganoderma*

- lucidum* for the efficient production of ganoderic acid and *Ganoderma* polysaccharides. *Biotechnology Progress*, 24(6), 1249-1261.
- Zhang, W., Tao, J., Yang, X., Yang, Z., Zhang, L., Liu, H., Wu, K., & Wu, J. (2014). Antiviral effects of two *Ganoderma lucidum* triterpenoids against enterovirus 71 infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 449(3), 307-312.
- Zhang, Y., Feng, Y., Wang, W., Jia, L., & Zhang, J. (2021). Characterization and hepatoprotections of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against multiple organ dysfunction syndrome in mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9703682.
- Zhao, J. D., & Zhang, X. Q. (1994). Importance, Distribution and Taxonomy of Ganodermataceae in China. *Contributing Proceedings of the Symposium, B 5th International Congress of Mycology, Vancouver*.
- 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.
- Zhao, W., Jiang, X., Deng, W., Lai, Y., Wu, M., & Zhang, Z. (2012). Antioxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and their role on DNA damage in mice induced by cobalt-60 gamma-irradiation. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(2), 303-309.
- Zhao, Y., Zhan, J. K., & Liu, Y. (2020). A perspective on roles played by immunosenescence in the pathobiology of Alzheimer's disease. *Aging and Disease*, 11(6), 1594-1607.
- Zheng, L., Jia, D., Fei, X., Luo, X., & Yang, Z. (2009). An assessment of the genetic diversity within *Ganoderma* strains with AFLP and ITS PCR-RFLP. *Microbiological Research*, 164(3), 312-321.
- Zhong, D., Xie, Z., Huang, B., Zhu, S., Wang, G., Zhou, H., Lin, S., Lin, Z., & Yang, B. (2018). *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide alleviates hepatoteatosis via modulating bile acid metabolism dependent on fxr-shp/fgf. *Cellular physiology and biochemistry. International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 49(3), 1163-1179.

- Zhou, X., Lin, J., Yin, Y., Zhao, J., Sun, X., & Tang, K. (2007). Ganodermataceae: Natural products and imaging pharmacological properties. *J. Chin Med.*, 35, 559-74.
- Zhou, Y., Qu, Z. Q., Zeng, Y. S., Lin, Y. K., Li, Y., Chung, P., Wong, R., & Hägg, U. (2012). Neuroprotective effect of preadministration with *Ganoderma lucidum* spore on rat hippocampus. *Experimental and Toxicologic Pathology: Official Journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*, 64(7-8), 673-680.



**IKSAD**  
Publishing House



**ISBN: 978-625-367-810-4**