



T.C.

MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

PLEUROTUS OSTREATUS SU EKSTRESİ TÜKETİMİNİN KAN
PARAMETRELERİ VE SİTOKİN DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

PINAR YALÇIN

MARDİN 2024

T.C.
MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PLEUROTUS OSTREATUS SU EKSTRESİ TÜKETİMİNİN KAN
PARAMETRELERİ VE SİTOKİN DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

PINAR YALÇIN

TEZ DANIŞMANI

Prof. DR. Abdurrahman DÜNDAR

Mardin 2024

T.C.
MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ ONAYI

Anabilim Dalımız 21202004 numaralı tezli yüksek lisans programı öğrencisi Pınar YALÇIN'ın hazırladığı “.....” başlıklı Yüksek Lisans tezi ile ilgili Tez Savunma Sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca .../.../20... günü saat 00:00'da yapılmış, tezin onayına oy çokluğu/oybirliğiyle karar verilmiştir.

Danışman Ünvanı, Adı Soyadı	İmza
Üye Ünvanı, Adı Soyadı	İmza
Üye Ünvanı, Adı Soyadı	İmza

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../20.... tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../20....

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Mardin Artuklu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tez çalışmasının hazırlık, bilgi, belge, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarda bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun davrandığımı,
- Tez çalışmada kullanılan tüm eserlere eksiksiz atıf yaptığımı ve kullanılan tüm eserlere kaynaklar/kaynakçada yer verdiğimi,
- Tez çalışmasının özgün olduğunu,
- Tez çalışmasının Mardin Artuklu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı” ile tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabullendiğimi bildiririm.

İmza

Tarih (Gün/Ay/Yıl)

Adı SOYADI

ÖZET

BİYOLOJİ

***PLEUROTUS OSTREATUS* SU EKSTRESİ TÜKETİMİNİN KAN PARAMETRELERİ VE SİTOKİN DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Pınar YALÇIN

Fonksiyonel gıdalardan biri olan mantarların protein, yağ ve karbonhidrat gibi temel besinsel ihtiyaçlarımızı karşılarken öte yandan sağlığını ve özelde immün sistemimiz üzerinde olumlu etkilerinin olduğu hipotezi araştırmaya değer bir konudur. Mantarların immünomodülatör etkileri çoğunlukla *in-vitro* ve *in-vivo* (deney hayvanlarında ve hasta bireylerde) olarak çalışılmış olmasına rağmen, özellikle ülkemizde ve dünyada gönüllü sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalar birkaç adetle sınırlı olup, kapsamı da çok dardır. Bu nedenle yapılan çalışmada *P. ostraetus*'un su ekstraktları sağlıklı gönüllüler tarafından tüketildi. Mantar ekstraktının tüketimi öncesi ve sırasında gönüllülerden alınan kan örneklerinin biyokimyasal ve hematolojik analizleri ve sitokinler aracılığıyla immünomodülatör etkileri analiz edildi.

Çalışmadan elde edilen bulgular incelendiğinde IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13 değerleri en düşük standart değerin altında olduğundan tespit edilemediği görülmektedir. TNF- α , IFN- γ ve IL-1 β 15. ve 29. gün değerleri 1. gün (kontrol) değerlerine göre azaldı ($p < 0.05$). Ancak 15. ve 29. gün arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç olarak biyokimyasal ve hematolojik değerlerde herhangi bir anormallik gözlenmedi ve böbrek ve karaciğer fonksiyon testi sonuçlarının sıklık aralığı *P. ostraetus*'un güvenilir bir besin kaynağı olduğunu doğruladı. Sitokin değerleri dikkate alındığında bu sonuçlar, *P. ostraetus* su ekstraktının antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu ve bu etki için 15 günlük tüketimin yeterli olacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Pleurotus ostraetus*, su ekstraktı, sitokin, immünomodülatör

ABSTRACT

EFFECT OF *PLEUROTUS OSTREATUS* WATER EXTRACT CONSUMPTION ON BLOOD PARAMETERS AND CYTOKINE VALUES

Pınar YALÇIN

The hypothesis that mushrooms, one of the functional foods, meet our basic nutritional needs such as protein, fat and carbohydrates, while having positive effects on our health and especially on our immune system is a topic worthy of research. Although the immunomodulatory effects of fungi have mostly been studied in vitro and in vivo (in experimental animals and in sick individuals), studies on volunteer healthy individuals, especially in our country and in the world, are limited to a few and their scope is very narrow. Therefore, in this study, water extracts of *P. ostreatus* were consumed by healthy volunteers. Biochemical and hematological analyses of blood samples taken from volunteers before and during the consumption of mushroom extract and immunomodulatory effects through cytokines were analyzed.

When the findings obtained from the study are analyzed, it is seen that IL-4, IL-6, IL-10 and IL-13 values could not be detected since they were below the lowest Standard value. TNF- α , IFN- γ and IL-1 β values at day 15 and 29 decreased compared today 1 (control) values ($p < 0.05$). However, no significant difference was observed between day 15 and 29.

In conclusion, no abnormalities were observed in biochemical and hematological values and the frequency range of renal and liver function test results confirmed that *P. osreatus* is a reliable food source. Considering the cytokine values, these results show that *P. ostreatus* water extract has anti-inflammatory effect and 15 days of consumption would be sufficient for this effect.

Keywords: *Pleurotus ostreatus*, water extract, cytokine, immunomodulator

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Abdurrahman DÜNDAR'a en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Mantar ekstrelerini tüketip bu bilimsel çalışmaya katkı sunan gönüllü katılımcılara teşekkür ederim. Çalışmanın organize edilmesinde büyük emekleri olan değerli hocalarım Doç. Dr. Abdülkerim HATİPOĞLU, Doç. Dr. Hilal ACAY ve Doç. Dr. Nurgül ARSLAN'a minnettarım. Sitokin değerlerinin ölçümünde katkıda bulunan Prof. Dr. Mehmet BOĞA'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Selim KARAHAN'a teşekkür ederim. Ayrıca çalışmam süresince bana tahammül ettiği, sabır gösterdiği ve maddi ve manevi desteklerini hayatımın her aşamasında gördüğüm kardeşim Suzan YALÇIN'a çok teşekkür ederim.

Mardin; Haziran, 2024

Pınar YALÇIN

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Mantarlar	5
1.1.1. Mantar Üretiminin Tarihçesi	5
1.1.2. Mantarların Özellikleri	6
1.1.3. Terapötik özellikler	10
1.1.4. Antimikrobiyal özellikler	10
1.2. Pleurotus ostreatus	11
1.3. Sitokinler	13
1.3.1. Sitokinlerin Sınıflandırılması	14
1.3.2. İnflamasyon ve Sitokinler	18
2. LİTERATÜR ÇALIŞMALARI.....	24
3. MATERYAL VE METOT.....	28
3.1. Etik kurul.....	28
3.1.1. Antropometrik ölçümler	29
3.1.2. Araştırma tasarımı	29
3.2. Kan örneklerinin hematolojik ve biyokimyasal analizi.....	32
3.3. Sitokin analizi.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. 1. Lipid ve glikoz metabolizması, CBC biyobelirteçlerinin seviyeleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonu parametre değerleri.....	34
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ.....	42
7. TEŞEKKÜR	43
8. KAYNAKÇA	44

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo1. 100 ml’de Mantar ekstraktının kimyasal bileşimi	31
Tablo 2. Hematolojik, lipid ve glukoz metabolizması, karaciğer ve böbrek fonksiyon değerleri	35
Tablo 3. Serum sitokin düzeyleri (pg/mL)	39



RESİM LİSTESİ

Resim.1: Sitokin (ELISA kitleri) Analizi	34
---	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil .1: Çalışmanın grafik tasarımı.....	31
---	----



1. GİRİŞ

Bugünlerde yaşadığımız salgın hastalıklar, ülkemizde ve dünyada artan kanser, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi hastalıklara neden olan çağımızın stresli yaşam koşulları ve tarzı insan sağlığı ile ilgili endişeleri önemli ölçüde arttırmaktadır. İnsanların maruz kaldığı hastalık sayısı ve çeşidi arttıkça bu durum toplumu endişelendirip korkuturken aynı zamanda da sağlıklı yaşam tarzı konusunda bilinçlendirip bazı kurallara uymaya zorlamaktadır. Sağlıklı ve dengeli beslenme uyulması gereken en önemli kurallardan biri olarak karşımıza çıkıyor. Bunun yanı sıra sağlıklı olmak ve sağlığı korumak için takviye gıdalar, gıda supplementleri, vitaminler ve fonksiyonel gıdalar önemli ölçüde rağbet görmektedir. Bunlardan fonksiyonel gıda, Japon akademik topluluğu tarafından 1980'lerin başında şu şekilde tanımlanmıştır: "Bir gıda temel besinsel ihtiyaçları karşılamakla birlikte insanda bir ya da daha fazla biyolojik fonksiyonu olumlu anlamda etkileyebiliyorsa bu gıdaya fonksiyonel gıda denir". (Ashwell, 2002; Ohama vd., 2006; Dickinson vd., 2012; Dickinson vd., 2014; Austin vd., 2017; Hachimura vd., 2018; Ashaolu, 2020). Bilim insanları, dengeli beslenmenin insan sağlığını olumlu yönde etkilediğini, yetersiz ya da dengesiz beslenmenin kronik hastalıklara neden olduğunu dile getirmişlerdir. Dengeli beslenmenin sağlık üzerine olan olumlu etkilerinden birinin de bağırsak mikrobiyomu üzerine olan etkisinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Memeli gastrointestinal yolu trilyonlarca bakteri, fungus, arkea ve virüsün kolonize olduğu bir yapıdır ve buna bağırsak mikrobiyomu denir. Bağırsak mikrobiyomu, kolonize olduğu bölgelere patojen mikroorganizmaların yayılmasını önlemek, konak metabolizmasının regülasyonu ve bağışık tepkilerin oluşumuna aracılık etmek gibi farklı görevleri de yerine getirmektedir. (Redondo, 2019; Belkaid ve Harrison, 2017; Fung, 2020) Geline aşamada dengeli beslenme, bağırsak mikrobiyomu ve sağlık üçlüsü arasında sıkı bir bağlantının olduğu artık yadsınamaz bir gerçektir. Diyet faktörlerinin bağırsak mikrobiyomu üzerinde önemli bir etkisinin olduğu pek çok çalışmayla kanıtlanmıştır (Kau vd., 2011; Koeth vd., 2013; Falony vd., 2016; Allabant, 2018). Bağırsak mikrobiyomunun immün sistemin bir parçası olduğu burada bulunan mikroorganizmalar tarafından ortaya çıkarılan çoğu metabolitin immün sisteme

bağlı bağırsak epitel hücre ve lökosit aktivitesini uyarmada önemli rol oynadığı farklı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (Boulangé, 2016; Correa-Oliveira, 2016; Redondo vd., 2019).

Sonuç olarak hastalıklardan korunmanın bir yolunun da İmmün sistemi diri tutmak ve güçlendirmek olduğu bilinmekte ve bunun, tüketilen diyet ürünleri aracılığıyla da başarılabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (Totsch, 2018; Redondo vd., 2019). Kimyasal olarak sentezlenen ve satışa sunulan immünomodülatörlerin potansiyel sağlık risklerinin bulunması özellikle son yıllarda doğal yollardan elde edilen immünomodülatörlere olan ilgiyi daha da arttırmaktadır (Shukla vd., 2012). Bu anlamda mantarlar, besin değerleri ile beraber içerdikleri terpen, terpenoid, lektin, fenolik, polifenolik, protein ve polisakkarit gibi biyoaktif bileşikler açısından önem arz etmektedir (Kalac, 2013). Birçok araştırmacı tarafından fonksiyonel gıda olduğu kabul edilen mantarların antimikrobiyal, antioksidan, antitümör, antiviral ve immünomodülatör potansiyelleri in vitro yada in vivo çalışılmış ve dikkat çekici düzeylerde aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Ferreira, 2009; Dündar vd., 2012; Dündar vd., 2013; Dündar vd., 2015; Halliwell ve Gutteridge, 2015; Dündar vd., 2016; Tanaka, 2016; Tian, 2018; Zhang, 2020; Chaiyama, 2020; Zhu, 2020).

Mantarlarda immünomodülatör özellik gösteren bileşikler genellikle dört ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar;

- I)İmmünomodülatör lektinler,
- II)İmmünomodülatör terpen ve terpenoidler,
- III)Fungal immünomodülatör proteinler
- IV)İmmünomodülatör polisakkaritlerdir (Sze vd., 2004; Jeong vd., 2008; El Enshansy, 2010; Fend vd., 2011). *Agaricus blazei* Murill, *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc., *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray, *Hericium erinaceus* (Bull.) Persoon., *Inonotus obliquus*, *Pleurotus ostreatus*, *Poria cocos*, *Trametes versicolor* *Schizophyllum commune* ve *Lentinus edodes*'in içerdikleri terpen, terpenoid, lektin, fungal immüdüzenleyici proteinler, β -(1-3/1-6)-D-glukanlar ve polisakkaropeptidler aracılığıyla immünomodülatör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Borchers vd., 2008; Minato, 2010; Adotey vd., 2011; El Enshasy ve Hatti-Haul, 2013; Ina vd., 2013; Ngwuluka vd., 2016; Tanaka vd., 2016).

Sitokinler, düşük moleküler ağırlığa sahip çoğunlukla, T hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar gibi immün sistem hücreleri tarafından sentezlenen, immün sistem cevabının başlatılması, arttırılması ve regüle edilmesinden sorumlu polipeptid/glikoprotein yapıda

sinyal molekülleridir. Sitokinler, immün sistem hücrelerinin üretilmesi, farklılaşması ve proliferasyonunda mediatör olarak görev almaktadır. Aynı zamanda sitokinler, immün sistem hücrelerini inflamasyon, enfeksiyon veya travma bölgelerine yönlendirme hususunda uyarıcı etkide bulunmaktadır. Otokrin, parakrin ya da endokrin etki gösterebilmektedirler. Tümör nekrozis faktör (TNF), interferon (IFN), interlökin (IL), kemokin ve lemfokin gibi moleküller sitokinler içinde sınıflandırılır.

Mantarlar İmmunomodülatör etkilerini, doğal (innate) immün sistem komponentleri olan doğal öldürücü hücrelerin (NK), lenfositlerin, makrofajların ve nötrofillerin aktivitelerini arttırarak ya da TNF- α (Tümör nekroz faktörü) IFN- γ (İnterferon gama) IL-1 β (İnterlökin-1- beta) IL-10 (İnterlökin-10) veya IL-12 (interlökin-12) gibi hücre uyarıcı sinyalleri görevini gören sitokinleri üreterek gerçekleştirmektedir. Bu sitokinler, B lenfositlerini uyararak antikor üretimini sağlarken aynı zamanda T lenfosit hücrelerini uyararak Th1 (T helper) ve Th2 yardımcı hücre oluşumunu teşvik eder ve bu da hücrel bağışıklığa aracılık eder. Böylelikle hem doğal ve hemde edinsel immün (adaptif) sistemler de harekete geçirilmiş olur (El Enshasy ve Hatti-Haul, 2013; Meng vd., 2016; Zhong vd., 2017).

Mantarlardan izole edilen polisakkaritler yüksek moleküler ağırlıklara sahip olduklarından immünomodülatör aktivitelerini immün hücrelerinin içine girerek yapamazlar. Bunu, polisakkaritlerinin dectin-1, komplement reseptör (CR3), Lactosileceramide (LacCer) ve Toll benzeri reseptör (Toll-like-TLR2) gibi reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler. Stimülasyonun etkisi çoğu zaman polisakkaritlerin reseptörlere olan affinitesi ile ilgili olup molekül ağırlıkları daha fazla olan moleküllerin hafif olanlara göre daha iyi immünomodülatör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Adachi vd., 1990; Chen ve Seviour, 2007). Tanaka ve arkadaşları (2016) *Pleurotus cornucopiae*'nin su ekstraktının sağlıklı bireyler üzerindeki immünomodülatör etkisini incelemiştir. Çalışmada bireylerden alınan kan serumundaki IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 ve TNF- α seviyeleri ölçülmüştür. IFN- γ ve IL-12 nin arttığını ama diğer sitokinlerin artışlarının minimal düzeyde kaldığı belirtilmiştir. Jeong ve arkadaşları (2012) *Agaricus bisporus* diyetinin insanlarda tükürük IgA'sını 1. ve 2. haftalarda kontrol grubuna göre sırasıyla % 53 ve % 56 oranında arttırdığını belirtmişlerdir. *Coriolus versicolor*'dan izole edilen polisakkaritlerin farelerde Th1 ile IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-12 gibi sitokinleri arttırdığı rapor edilmiştir (Yang, vd., 2015). Bir başka çalışmada *Pleurotus tuber-regium* polisakkaritlerinin farelerde ATPase, lizozim ve laktat dehidrojenaz enzimlerini arttırarak makrofajın fagositik aktivitesine katkıda bulunduğunu, bununla

birlikte hücre içi IL-1, TNF- α ve NO miktarlarını arttırdığı belirtilmiştir (Wu, vd., 2013). *Calocybe indica*'dan elde edilen suda çözünebilir bir polisakkaritin makrofaj, splenosit, timosit ve kemik iliği aktivitesini *in-vitro* olarak arttırdığı gözlenmiştir (Mandal, vd., 2011). *Cordyceps militaris*' den elde edilen polisakkaritin farelerde fagositik aktiviteyle birlikte IL-1 β ve IL-2 sitokinlerini arttırdığı belirtilmiştir (Zhu, vd., 2015). *Pleurotus florida* ve *Calocybe indica*'nın sıvı ekstraktlarından izole edilen polisakkaritlerin *in-vitro* olarak makrofaj, timosit ve splenosit aktivitesini stimule ettiği vurgulanmıştır (Maity, vd., 2011). *Pleurotus florida* ve *Lentinus edodes* protoplast füzyonundan elde edilmiş hibrit mantardan izole edilen heteropolisakkaritin *in-vitro* çalışmalarda NO aracılığıyla makrofaj aktivitesi gösterdiği ve splenosit ve timosit üretimini uyardığı tespit edilmiştir (Maity, vd., 2013).

Bugünlerde maruz kaldığımız salgın hastalıklar ile son yıllarda toplumda artış gösteren kanser, kalp damar, obezite diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların varlığı, immün sistemi diri ve güçlü kılacak fonksiyonel gıdaların araştırılmasını daha da önemli kılmıştır. Ayrıca günümüz toplumunda bilincin ve farkındalığın artmasıyla farklı sağlık riskleri taşıma potansiyeli olan kimyasal yollarla sentezlenmiş biyoaktif bileşikler yerine doğal olan biyoaktif bileşiklere ilginin artması çalışma konusunun önemini arttırmıştır.

İmmün sistemin insanları hastalıklardan ve patojenlerden koruyan en önemli bariyer olduğu bilinmektedir. Bu sistemi güçlü ve diri tutabilmenin bir yolunun da fonksiyonel gıdalar olduğu vurgulanmıştır. Bu fonksiyonel gıdalardan birinin de mantarlar olduğu yayımlanan birçok literatürce dile getirilmiştir. Bir taraftan beslendiğimiz bu gıdalardan protein, yağ ve karbonhidrat gibi temel besinsel ihtiyaçlarımızı karşılarken öte taraftan bunun sağlığımız ve özelde immün sistemimiz üzerinde olumlu etkilerinin olduğu hipotezi araştırmaya değer bir konu olmuştur.

Yapılan literatür taraması neticesinde mantarların immünomodülatör etkileri çoğunlukla *in- vitro* ve *in- vivo* (deney hayvanlarında ve hasta bireylerde) olarak çalışılmış olmasına rağmen, özellikle ülkemizde ve dünyada gönüllü sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalar birkaç adetle sınırlı olup, kapsamı da çok dar kalmıştır (Jeong vd., 2012; Tanaka vd., 2016; Hess vd., 2017).). Dolayısıyla yapacağımız bu çalışmanın literatüre önemli bir katkı sunacağını düşünüyoruz. Bununla beraber

yaptığımız bu çalışmada kullandığımız *Pleurotus ostreatus* türü ülkemizde ve dünyada en çok kültürü yapılan ve dolayısıyla en çok tüketilen mantar türleri olması (Royse, 2014; Eren ve Pekşen, 2016) çalışmayı daha da önemli kılmıştır.

1.1. Mantarlar

Mantarlar, ekosistem için büyük bir öneme sahiptir. Bitki ve hayvan kalıntılarını parçalayarak azot, fosfor, potasyum, sülfür, demir gibi çeşitli elementleri serbest bırakırlar, böylece bitkilerin fotosentez için gerekli olan inorganik maddelerin almalarına katkı sağlarlar. Özellikle bitki kalıntılarının parçalanmasında, mantarlar selülozu parçalama yetenekleriyle önemli bir rol oynarlar (Gücin ve Tamer, 1997).

Mantarların, bitkilere benzerlik gösteren yönleri, hareket yeteneklerinin olmayışı, hücrelerinin çevresinde bir çeperin bulunması, sporla çoğalmaları gibi özellikleri bilinir. Ancak, klorofil içermemeleri ve kök, gövde, yaprak gibi organlara sahip olmamaları, onları karmaşık yapıli bitkilerden ayırır. Mantarlar, ekosistemde substratları parçalayarak önemli bir rol oynarlar ve biyolojik olarak değerli aktif bileşenler içerdikleri için tıbbi alanda önemli kaynaklardır. Aynı zamanda gıda olarak da tüketilirler (Sarıkürkçü ve ark., 2004).

1.1.1. Mantar Üretiminin Tarihçesi

Mantarların kültüre alınarak yetiştirilmeye başlanması, tarihsel olarak MÖ 200-300 yıllarına kadar uzanmaktadır. Bu besin kaynağı, halk arasında uzun yıllardır bilinmekte olup doğadan toplanarak tüketilmiştir. Ancak, mantarlar, 16. yüzyılda Fransa'da özel olarak yetiştirilmeye başlanmıştır. İlk zamanlarda mantarlar mevsime bağıli olarak açık alanlarda yetiştirilirken, 19. yüzyılın başlarında taş ocakları, mağaralar ve tüneller gibi sıcak ve kapalı nemli alanlar, ilkel yöntemlerle mantar yetiştirimi için kullanılmıştır. Ancak 20. yüzyılın başlarına gelindiğinde, yeni tekniklerin gelişmesiyle daha modern ve özel işletmelerde mantar yetiştiriciliğı yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde, mantar yetiştiriciliğı tam anlamıyla bir endüstri haline gelmiştir. Üretim, sıcaklık, nem ve havalandırmanın otomatik olarak düzenlendiğı, teknolojik gelişmelerden yararlanılarak tüm işlemlerin mekanize edildiğı büyük ve modern tesislerde gerçekleştirilmektedir (Türkmen ve ark., 2008).

Dünya nüfusunun hızla artmasıyla birlikte, makrofunguslar önemli bir besin kaynağı haline gelmiştir. Avrupa, Amerika ve Uzak Doğu ülkelerinde kültür mantarcılığı, önemli bir endüstri dalı olarak kabul edilmiştir. Besleyici değerlerinin yanı sıra, birçok yenilebilir mantar türü uzun zamandır dünyanın çeşitli bölgelerinde tıbbi amaçlarla da kullanılmaktadır (Dülger ve ark., 1999; Demirhan vd., 2007).

1.1.2. Mantarların Özellikleri

1.1.2.1. Besinsel Özellikler

Yenilebilir mantarlar, yüzyıllardır insanlar tarafından gıda olarak yaygınca kullanılmaktadır, bu da onların lezzet, dokusal özellikler ve tıbbi özellikleri nedeniyle talep gördüğünü gösterir (Manzi ve ark., 2001). Mantarlar, düşük yağ ve kalori içeriğine sahip olmalarıyla birlikte, yüksek protein ve lif değerleriyle sağlıklı bir gıda olarak kabul edilirler (Manzi ve ark., 1999). Yenilebilir mantarlar, proteinler, aminoasitler, ve çeşitli vitaminler (Tiamin, niasin, riboflavin, C vitamini, biyotin, B12 vitamini, ergosterol) ile minerallerin (selenyum, potasyum, fosfor, demir) önemli bir kaynağıdır (Barros ve ark., 2007; 2008).

Doğada yetişen yabani yenilebilir mantarlar ve kültür mantarları genellikle düşük kuru madde içeriğine sahiptirler. Bu içerik genellikle 8 ila 14 gram arasında değişir ve kuru madde içeriği bilinmediğinde genellikle hesaplamalarda 10 gram veya 100 gram değeri kullanılır. Yüksek su içeriği ve suyun aktivitesi, mantarların raf ömrünü belirleyen önemli faktörlerdir (Kalac, 2012).

Kurutulmuş mantar örnekleri genellikle %22 protein içerir ve bu protein çoğunlukla temel aminoasitlerden oluşur. Ayrıca, %5 yağ içerir ki bu da insan vücudunda sentezlenemeyen temel yağ asitlerini içerir. Karbonhidrat içeriği genellikle %63 lif içerir. Mineraller açısından %10 kül içerir ve ayrıca tiamin, riboflavin, niasin, biotin gibi birçok vitamin içerir (Matilla ve ark., 2000).

1.1.2.2. Proteinler ve Aminoasitler

Bilinen birçok yaygın yenilebilir mantar türünün kuru ağırlık bazında ham protein içeriği genellikle %10 ila %40 arasında değişiklik gösterir (Longvah ve Deosthale, 1998; Diez ve Alvarez, 2001; Barros ve ark., 2008). Mantar proteininin büyük bir bölümü, vucüt tarafından %70'i kolay bir şekilde sindirilebilmektedir (Türkoğlu ve ark., 2006).

Mantarlar, bir yetişkin insanın ihtiyaç duyduğu tüm temel aminoasitleri içerir (Hayes ve Haddad, 1976). Ayrıca mantarlar, esansiyel aminoasitlerin yanı sıra aspartat ve glutamat gibi aminoasitleri büyük miktarlarda içerir, bu da umami tadını sağlar. Diğer aminoasitlere göre histidin, arginin, alanin ve glisin içeriği daha düşüktür (Liu ve ark., 2014). Mantarların esansiyel aminoasit içeriği, protein başına 100 gramda yaklaşık %34 ila %47 arasında değişiklik gösterir. Mantarların temel aminoasit profilleri incelendiğinde, özellikle metiyonin ve sistein gibi kükürt içeren aminoasitlerin eksik olduğu görülmektedir. Yenilebilir mantarlar, özellikle treonin ve valin gibi aminoasitler bakımından zengindir (Rathee ve ark., 2012).

1.1.2.3. Karbonhidratlar

Yenilebilir mantarların karbonhidrat içeriği, türe bağlı olarak kuru ağırlıkta %35 ila %70 arasında değişebilir (Mau ve ark., 2001). Mantarlar, karbonhidratlarını büyük oranda polisakkaritlerden oluşturur. Bu polisakkaritlerin temel bileşenleri arasında glikoz, ksiloz ve arabinoz bulunur. Mantarlar, mannitol ve trehaloz gibi yaygın monosakkaritlerin yanı sıra az miktarda galaktoz, ramnoz ve mannoz içerirler. (Griensven ve ark., 2011). Mannitol, meyve gövdesinin sertliğini ve hacim artışı kritik bir şekilde etkiler ve insan sindirimi için düşük bir sindirilebilirlik gösterir (Barros ve ark., 2007).

Mantarlarda en yaygın bulunan polisakkaritler; kitin, α ve β glukanlar ve hemiselülozlardır (mannanlar, ksilan ve galaktanlar) (Wasser, 2002). Bu nedenle mantarlar, nişasta olmayan polisakkaritlerin varlığı sayesinde diyet liflerinin potansiyel bir kaynağıdır. Ancak, yenilebilir mantarların toplam diyet lifi içeriği hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (Barros ve., 2008; Ferreira ve ark., 2009).

Mantarlardaki toplam diyet lifi, temel olarak kitin gibi sindirilemeyen karbonhidratların toplamını ifade eder (Vetter, 2007). Kalac,(2012) yaptığı çalışmada, kitin suda çözünmeyen azot içeren bir yapısal polisakkarittir ve mantarların hücre duvarında kuru ağırlıkta %80-90 oranında bulunduğunu belirtmiştir. Yabani yenilebilir mantarlarda bu oran daha düşüktür. Ayrıca, mantarlar glikojen depolar. Genellikle kuru ağırlıkta %5-10 oranında glikojen bulunur.Bu yüzden mantarlardan alımı düşüktür (Kalac ve ark., 2009). Mantarların, bitkilerde bulunan nişasta ve selüloz yerine kitin ve glikojen gibi hayvansal polisakkaritleri içermesi dikkat çekicidir (Kalac, 2012). Kuru ağırlığa göre, mantarlar genellikle %30-31 oranında toplam lif içerir. Bu lifin çözünür oranı %2-4 arasında değişirken, çözünmez oranı ise genellikle %15-20 arasındadır (Nile ve Park, 2014).

1.1.2.4. Vitaminler

Mantarlar, özellikle riboflavin, niasin ve ergokalsiferol gibi B vitaminleri açısından zengin oldukları belirtilmektedir (Kalac, 2009).

Kültür mantarları, türlerine bağlı olarak riboflavin (1,8-5,1 mg/100 g k.a.), niasin (31-65 mg/100 g k.a.) ve folat (0,30-0,64 mg/100 g k.a.) gibi çeşitli vitaminler açısından zengin bir kaynak sunmaktadır (Rathee ve ark., 2012). Bazı mantar türleri, genellikle sebzelerden daha yüksek olan B2 vitamini seviyesine eşdeğer miktarda B2 vitamini içermektedir; hatta bazıları yumurta ve peynirde bulunan B2 vitamini miktarına denk gelebilmektedir (Matilla ve ark., 2001). Mantarlar genellikle sebzelerde bulunan yüksek folat içeriğine sahiptirler. Ancak, tokoferol miktarı sebzelerle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Ayrıca, en güçlü provitamin A olan β -karotenin miktarı bitkilerden daha azdır (Kalac, 2012). Kültür mantarları, riboflavin, niasin ve folatın yanı sıra az miktarda C vitamini ve B1 vitamini içermekte olup, çok az miktarda da B12 ve D2 vitamini de içerirler (Matilla ve ark., 2001).

1.1.2.5. Lipitler ve Yağlar

Mantarlar, karbonhidrat ve protein miktarlarına göre oldukça düşük yağ içeriğine sahiptir. Yağ asit seviyeleri genellikle düşük olup, doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitlerine oranla yüksek bir oranı temsil eder ve toplam yağ asitlerinin %75'inden fazlasını oluşturur. Oleik asit (tekli doymamış), linoleik asit (çoklu doymamış) (Ribeiroa ve ark., 2009) ve temel doymuş yağ asidi olan palmitik asit (Rathee ve ark., 2012) gibi önemli

yağ asitleri içerirler. Linoleik asit, kurutulmuş mantarların çekici kokusunun öncüsü olarak bilinmektedir (Kalac, 2012).

Mantarların sap kısmında genellikle doymamış yağ asitleri ağırlıktadır (Thatoi ve Singdevsachan, 2014). *Pleurotus* türlerinde ham yağ içeriği %1,8 ile 9,4 arasında değişiklik gösterir ve genellikle ortalama olarak %2,85 civarında bulunmaktadır (Bano ve Rajarathnam, 1982). Manzi (2001) tarafından yapılan analizlere göre, *Agaricus bisporus* ve *Pleurotus ostreatus* türlerinin yağ miktarları sırasıyla 0,3 ve 0,4 g/100 g olarak belirtmiştir. *A. Bisporus* mantarlarında mekanik zararların tespiti için en kritik metabolit grubu yağ asitleridir (O’Gorman ve ark., 2012).

1.1.2.6. Kül ve Mineral madde

Mantarların genellikle kuru madde içindeki kül miktarı genellikle %5 ile %12 arasında değişir ve bu oran genellikle ham protein miktarından daha düşüktür. Yabani mantar türleri, kültür mantarlarına kıyasla daha büyük farklılıklar gösterebilir çünkü substratlar (besin ortamları) daha çeşitlidir (Kalac ve ark., 2009).

Mantarlar, başlıca majör mineral bileşenleri olan sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, magnezyum, kükürt ve fosfor içerir. Potasyum, en çok bulunan element iken, kalsiyum ve sodyum en az bulunan majör elementlerdir. Potasyum, mantarın meyve organlarında düzensiz bir dağılıma sahiptir ve miktarı şu şekilde azalır: şapka > sap > spor formu > sporlar. (Kalac ve ark., 2009).

Mantarlar, potasyum ve fosfor içeriği açısından çoğu sebzedden daha yüksek bir içeriğe sahiptir (Uzun ve ark., 2011). Esansiyel metaller arasında yer alan demir, bakır, çinko ve mangan biyolojik sistemlerde kritik bir rol oynarlar. Bu metaller, çok az miktarda bulunsalar bile kurşun ve kadmiyum gibi toksik etkilere sahiptir. Esansiyel mineraller, aşırı alındığında toksik etkilere neden olabilirler (Tüzen ve ark., 2007; Başlar ve ark., 2009).

1.1.3. Terapötik özellikler

Uzun yıllardır, mantarlar tat ve dokularındaki özelliklerinden dolayı insanlar tarafından tercih edilen besin kaynaklarıdır. Mantarlar sadece besleyici olmalarıyla değil, aynı zamanda biyolojik olarak aktif bileşenlerin önemli bir kaynağı olarak da kabul edilirler (Breene, 1990). Bundan dolayı, mantarların tıbbi özellikleri, araştırmacıların temel odak noktasını olmuştur.

Mantarların önemli farmakolojik ve fizyolojik özellikleri arasında bağışıklığı arttırma, homeostasisin korunması ve biyoritmin düzenlenmesi, çeşitli yaşamı tehdit eden hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, özellikle kanser, felç ve kalp hastalıklarının iyileştirilmesi bulunmaktadır. Mantarların tansiyon düşürücü ve böbrek sağlığına olumlu etkileri, misel kültürlerden elde edilen polisakkarit-protein kompleksinin bağışıklık düzenleyici ve antitümör aktivitesi, yenilebilir mantarlardan elde edilen lektinin bağışıklık düzenleyici ve antitümoral aktivitesi yapılan çalışmalar da öne çıkmaktadır (Rathee ve ark., 2012).

1.1.4. Antimikrobiyal özellikler

Mantarlar, kendi doğal yaşam alanlarında varlıklarını sürdürebilmek ve substratları kolonize edebilmek için antibakteriyel, antifungal ve antioksidan bileşenlere ihtiyaç duyarlar. Ayrıca mantarlar, hayatta kalabilmek ve diğer bakteri ve mikroorganizmalarla rekabet edebilmek için antimikrobiyal bileşikler üretebilirler. (Lindequist ve ark., 2005). Bu nedenle, mantarlar zengin doğal antibiyotik kaynakları olarak kabul edilirler. İkincil metabolitlerin (ekstraselüler sıvılar) çoğunun bakterilere (Benedict ve Brady, 1972; Kupra ve ark., 1979; Lindequist ve ark., 1990) ve virüslere (Eo ve ark., 1999) karşı etkili olduğu bilinmektedir. Yenilebilir mantarlar, patojen mikroorganizmalarla mücadelede kullanılan ekstraselüler metabolitleri salgılayarak ve hücre duvarlarından dolayı immünomodülatör aktivitelere sahip olmaları nedeniyle doğal antibiyotiklerin önemli bir kaynağı haline gelirler (Barros ve., 2007b).

1.2. *Pleurotus ostreatus*

İstiridye mantarı (*Pleurotus ostreatus*), doğal olarak ağaç gövdelerinde veya yüksek nem içeren yerlerde çürüten odunsu malzemeler üzerinde kendiliğinden yetişir. Bu mantar, B grubu vitaminleri, organik asitler, β -glukanlar, lipidler, proteinler, mikro besin maddeleri, selenyum ve krom açısından zengin bir kaynaktır (Iwalokun ve ark.,2007). *Pleurotus* mantarları, dünya çapında çeşitli iklimlere ve substrat materyallerine kolayca adapte olabilme yetenekleri nedeniyle, *Agaricus bisporus*'tan sonra dünya genelinde en çok üretilen mantar türü olarak bilinir (Kong, 2004).

Pleurotus ostreatus, şapkasının kenarının düzgün dalgalı olması nedeniyle istiridye kabuğuna benzemesiyle tanınan bir mantardır. Farklı suşlar arasında değişen beyaz, sarı, pembe, gri ve kahverengi tonlarda renklere sahip olabilir, bu da sıcaklık ve ışık gibi çeşitli koşullara bağlıdır. Evrimsel bir perspektiften bakıldığında, bu mantarların çeşitli ağaç türlerinde saprofit olarak yaşama yeteneğine sahip olduklarını görebiliriz.

Ölmekte olan ağaçlarda bulunmaları, bu mantarların başlangıçta saprofit olarak yaşadıkları izlenimini verse de, uygun koşulları elde ettiklerinde fakültatif parazit olarak davranma eğiliminde oldukları bilinir (Stamets, 2000). Bu, *Pleurotus ostreatus*'un çeşitli ekosistemlerde ve şartlarda başarılı bir şekilde adapte olabilen çok yönlü bir organizma olduğunu gösterir.

Genellikle beyaz renkli olup, nadiren leylak veya gri tonlarına sahip olan *Pleurotus ostreatus*, 7.5-9.5 x 3-4 μ büyüklüğünde sporlara sahiptir. Miselleri beyazımsı, uzunlamasına radial ve pamuksu bir yapıya sahiptir. Misel büyüdükçe kalınlaşır ve kuvvetli bir keçe halini alır. Misel yaşlandıkça, *Pleurotus ostreatus* sarımsı turuncu damlacıklar şeklinde bir metabolit salgılar. Bu metabolit, özellikle nematodlar için toksik etkiye sahiptir, bu da mantarın savunma mekanizmalarını içerir (Stamets, 2000).

Mantarların yaşam döngüsünün önemli bir aşaması, misel gelişimini içeren vejetatif çoğalmayı kapsar. Seksüel üreme davranışı ise plazmogami, karyogami ve mayoz olmak üzere üç ana evreyi içerir. Plazmogami, protoplast füzyonu yoluyla gerçekleşir ve farklı nukleusların aynı hücrede birleşmesini ifade eder. Karyogami ise nukleusların birleşmesidir. Mayoz ise karyogami sonucunda ortaya çıkan diploid hücrelerde gerçekleşen redüksiyon bölünmesidir. Mayozun sonucunda 4 adet haploid nukleus oluşur (Chang ve ark., 1999).

Birkaç gram ağırlığındaki bir mantar, bir milyondan fazla spor oluşturabilir. Sporlar, mantarın yaşam döngüsünün başlangıç noktasını temsil eder. Sporlardan çimlenen tüpçükler, hif olarak adlandırılır. Hifler mitoz bölünme yoluyla sürekli olarak büyüyüp gelişir. Hiflerin dallanması ve budaklanmasıyla oluşan örgülere ise misel denir (Stamets, 2000).

Misellerin salgıları, doğadaki en güçlü selüloz ve fibrin tüketicisi olan mantarların çoğunluğu için oldukça güçlü enzimleri içerir. Bu nedenle, miseller çevrelerindeki karbon karakterli materyali sindirerek büyürler. Misel gelişimi sırasında, yüksek ısı ve bol miktarda karbondioksit açığa çıkar. Örneğin, *Pleurotus* mantarının yetiştiği buğday samanında, karbon içeriğinin yaklaşık %50'si karbondioksit gazına dönüştürülerek ortamdan uzaklaştırılır. Sadece %10'luk bir kısmı mantara dönüşür (kuru ağırlık olarak). Ayrıca, genel olarak %20 seviyesinde protein sentezlendiği tespit edilmiştir.

Pleurotus ostreatus, tıbbi açıdan bir dizi faydalı özellik sunar. Anti-kanser aktivitesi, immünmodülatör etkileri, antiviral, antibiyotik, anti-enflamatuar ve kolesterol düşürücü aktiviteleri gibi özellikleri dünya genelinde bilinmektedir (Xia ve ark., 2011).

Alam (2011) tarafından yürütülen bir çalışmada, hiperkolesterolemik farelerin %5 oranında öğütülmüş *Pleurotus ostreatus* meyveleri ile beslendiğinde, plazmadaki total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), total lipid, fosfolipid ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) miktarlarının sırasıyla %30.18, %52.75, %59.62, %34.15, %28.89 ve %50 oranında azaldığı belirtilmiştir. Schneider'ın (2011) yaptığı çalışmada bu mantarın insanlardaki lipid profili üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu belirtmiştir.

Sun ve Liu (2009) tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, *Pleurotus ostreatus*'un meyvelerinden izole edilen suda çözünebilir polisakkaritlerin (POP), fonksiyonel gıdalar ve ilaçların kullanımında potansiyel bir immünostimülatör ajan olduğu tespit edilmiş ve kanser ile patojenlere karşı etkili olduğu belirtilmiştir.

Emanuel (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, *Pleurotus ostreatus*'un misel ekstraktlarından elde edilen fenoller, flavonoidler ve β -karotenlerin bazı hastalıkların

önlenmesinde rol aldığı ve bu misel ekstraktlarının zengin bir antioksidan kaynağı olarak farmasötik ürünlerde kullanılabileceği vurgulamıştır.

1.3. Sitokinler

Sitokinler, metabolizma, iltihaplanma, kan basıncı gibi pek çok biyolojik ve fizyolojik süreci kritik bir biçimde kontrol eden glikoproteinlerdir. Bu özel moleküller, pro- ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengeyi sağlayarak bağışıklık sisteminin işlevlerini düzenler. Bu dengenin bozulması durumunda, çeşitli inflamatuvar hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan olumsuz etkiler görülebilir.

Sitokinler, konakçı savunmasında mikroorganizmalara karşı önemli bir işlev üstlenirler. Doğuştan gelen bağışıklığı düzenleyerek koruyucu lokal inflamasyonu ve sistemik akut faz tepkilerini harekete geçirirler. Adaptif bağışıklığın başlatılması, güçlendirilmesi ve düzenlenmesinde de kritik bir rol oynarlar. Sitokinler, hücresel, doku ve organizma düzeyinde homeostazı koruma önemine sahiptirler. (Holdsworth ve Gan,2015; Carpenter ve Fitzgerald,2018).

Sitokinler, çeşitli hücreler tarafından üretilbilme ve birçok farklı hücre türünü etkileyebilme özelliklerinden dolayı, fonksiyonlarına veya kaynaklarına göre farklı kategorilere ayrılabilirler. Lökositlere etki eden sitokinlere interlökin denir ve bu sitokinler, lökositleri uyararak farklılaşmalarını ve çoğalmalarını sağlarlar. Lökositler, doğuştan gelen sitokin yanıtlarının ana kaynağı olmalarına rağmen, parankimal hücrelerin de aynı zamanda doğuştan gelen inflamatuvar sitokinler üretebildiği ve konak savunması oluşturmada lökositlerle etkileşime girebildiği bilinmektedir. Lenfositler tarafından üretilen sitokinlere Lenfokin, monosit ve makrofajlar tarafından üretilenlere ise Monokin olarak adlandırılır. Ancak bazı kaynaklarda, bu terimler yerine IL terimi kullanılmaktadır.

Sitokinler, fonksiyonlarına göre interferonlar, tümör nekroz faktörü (TNF), kemokinler olarak sınıflandırılırlar. Birçok konvansiyonel immünomodülatör ilaç, terapötik etkilerini, zararlı sitokinlerin etkilerini azaltarak gösterir. Bu ilaçlar genellikle glukokortikoidleri

içerir. Hedefleri arasında inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu indükleyen transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör ve aktivatör protein 1 de bulunur.

Biyolojik tedavilerin klinik etkinlik gösterdiği sitokinler arasında TNF- α , IL-6, IL-1, IL-2, IL-12, IL-23, IL-17A, IL-10 gibi sitokinler bulunmaktadır (Holdsworth ve Gan,2015).

1.3.1. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Sitokinler, fonksiyonlarına ve görevlerine göre üç ana grupta incelenebilir. Bu gruplar şunlardır:

1.3.1.1. Doğal Bağışıklıkta Rol Oynayan Sitokinler:

Bu gruptaki sitokinler, doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunda ve savunma mekanizmalarında rol oynar. İnflamasyonu başlatma, antiviral yanıtı güçlendirme ve enfekte hücrelere karşı hücrel immüniteyi uyarma gibi görevleri vardır.

1.3.1.2. Adaptif Bağışıklıkta Rol Oynayan Sitokinler:

Bu sitokinler, adaptif bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bağışıklık hafızasının oluşturulmasında, B ve T hücrelerinin aktivasyonunda, bağışıklık tepkilerinin modülasyonunda ve antikor üretimini düzenlemede etkilidirler.

1.3.1.3. Hematopoezde Yer Alan Sitokinler:

Bu gruptaki sitokinler, kan hücrelerinin oluşumunu düzenleyen süreçlerde görev alır. Hematopoez yoluyla lökositler, eritrositler ve trombositler gibi kan hücrelerinin üretimini kontrol ederler.

Bu sınıflandırma, sitokinlerin bağışıklık sistemindeki çeşitli görevlerini ve bu moleküllerin farklı bağışıklık yanıtlarını düzenleme yeteneklerini anlamamıza yardımcı olur.

Doğal bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynayan sitokinler arasında TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, tip I interferonlar (IFN- α ve IFN- β) ve kemokinler bulunmaktadır (Mayer

2016). Bu sitokinler, genellikle mononükleer hücreler tarafından sentezlenir ve ayrıca antijenle uyarılmış makrofajlar tarafından da salınabilirler. Doğal bağışıklık sisteminde görevli olan bu sitokinler, mikroplara karşı erken inflamatuvar yanıtın uyarılmasında ve kontrolünde önemli bir rol oynarlar (Saçu 2008).

Erken doğal bağışıklık sistemi yanıtının oluşmasında, genellikle inflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-18, Tümör Nekroz Faktörü α (TNF- α) ve antiviral kapasiteye sahip IFN- α , IFN- β gibi sitokinler önemli bir rol oynar. Bu sitokinler, enfeksiyon bölgesine nötrofil ve makrofajları çekerek, o bölgede enflamasyonu uyarır. Özellikle TNF- α , IL-1 ve kemokinler, enfeksiyonun kontrolü ve konak savunması açısından önemli bir role sahiptirler (Aksoy, 2013).

Kazanılmış bağışıklık (Adaptif bağışıklık) sisteminde önemli rol oynayan sitokinler arasında IL-2, IL-4, IL-5, Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), IL-10 ve Interferon Gamma (IFN- γ) yer almaktadır (Mayer,2016). Bu sitokinlerin çoğu multipl ve bazen örtüşen etkilere sahiptir (Aksoy,2013). T lenfositler tarafından sentezlenirler.

T hücre sitokinlerinin birincil fonksiyonları arasında çeşitli lenfosit gruplarının büyümesini ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, immun yanıt sonucu oluşan T hücre aktivasyonunda önemli görevlere sahiptirler. Bazı T hücre sitokinleri ise antijenin eliminasyonu sırasında mononükleer fagositler, eozinofiller ve nötrofillerin aktive edilmesi ve kontrol edilmesinde önemli rol oynarlar (Saçu, 2008).

Hematopoezde yer alan sitokinler arasında IL-3, IL-7, IL-9 ve IL-11 gibi moleküller bulunmaktadır (Balkwill, 2000). Bu sitokinler, kemik iliğinde kan hücreleri üretimini uyarırken, stroma hücreleri üzerinde etkili olarak lökositlerin ve tam gelişmemiş lökositlerin farklılaşmasını ve uyarılmasını sağlarlar.

Önemli bir nokta, hem doğal bağışıklıkta hem de adaptif bağışıklıkta görev alan sitokinlerin, farklı hücre grupları tarafından üretilip farklı hedef hücrelerde görev alabilmesidir. Ayrıca, bu sitokinlerin hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta

üretilebileceği veya benzer işlevlere sahip farklı sitokinlerin bulunabileceği bir esneklik söz konusudur (Saçu,2008).

İnterlökin (IL-1)

IL-1 ailesi, inflamasyon ve konak savunması açısından büyük öneme sahip bir moleköl grubudur. İki temel alt tipi olan IL-1 α ve IL-1 β , 17 kDa ağırlığındadır. IL-1 α , dolaşımda aktif olarak bulunurken, IL-1 β ise aktif olana kadar bir aktivasyon sürecinden geçer.

IL-1 monositler, makrofajlar, epitel ve endotel hücreleri, fibroblastlar, adipositler, astrositler, dendritik hücreler, NK hücreleri ve bazı düz kas hücreleri gibi çeşitli hücre kaynaklarından elde edilmektedir (Witkovicve ark,2000).

İnterlökin (IL-6)

IL-6, bağışıklık sisteminden doku onarımına ve metabolizmaya kadar geniş bir yelpazede etkili olan, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar fonksiyonları içeren bir sitokindir (Arango Duque ve Descoteaux, 2014). Monosit ve fibroblast hücreleri de dâhil olmak üzere çeşitli hücrelerin uyarılmasıyla ortama salınan proteinler arasında yer almaktadır (Özoran ve ark. 1994). IL-6, hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta önemli bir rol oynar; T lenfositlerden türetilerek B lenfositlerin uyarılmasını, çoğalmasını, farklılaşmasını ve antikör salgılamasını etkiler (Özsan, 2022). Ayrıca, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesini destekler, sitotoksik T hücrelerini aktive eder ve kemik homeostazını düzenler (Arango Duque ve Descoteaux, 2014).

IL-6, başlangıçta B-hücre farklılaşma faktörü olarak adlandırılmış, ancak daha sonra IL-6'nın B lenfositlerin çoğalması, farklılaşması, immünglobulin (Ig) üretimi, ateş ve akut faz protein üretiminde rol oynadığı belirlenmiştir (Özoran ve ark, 1994; Akdoğan ve Yöntem, 2018).

İnterlökin (IL-9)

IL-9, çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından üretilen pleiotropik bir sitokindir ve 14 kD büyüklüğündedir. Aynı zamanda T lenfosit büyüme faktörü (TLBF) olarak da bilinir. Bu sitokin, kaynağını bazı aktif yardımcı T hücrelerinden almaktadır ve ayrıca mast hücreleri tarafından da üretilmektedir (Noelle ve Nowak,2010).

IL-9, inflamatuvar süreçlere katılan bir sitokindir ve parazitlere, tümörlere karşı bağışıklıkta görev alır. Ayrıca astım gibi alerjik hastalıkların patogeneğinde de rol oynar, çünkü eozinofil ve mast hücre aktivasyonunu teşvik eder ve IgE üretimini uyaran etkilere sahiptir (Rojas ve Sanchez, 2017). IL-9 aynı zamanda IL-8 üretimi, nöron farklılaşması, mast hücre proliferasyonu gibi çeşitli hücre proliferasyonlarında da rol oynar (Donehue ve ark 1990).

İnterlökin (IL-10):

IL-10, anti-inflamatuvar bir sitokin olarak bilinen ve sitokin sentezini baskılayan bir moleküldür. IL-10, aktif hale geçmiş makrofajlar, B hücreleri ve keratin yapan epidermal hücreler (keratinositler) tarafından üretilir. Temel görevi, makrofaj aktivasyonunu düzenleyerek sitokin sentezini (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 ve GM-CSF gibi) inhibe etmek, makrofajların T hücresi aktivasyonundaki işlevleri sınırlamak ve B hücrelerini IgG ve IgA salgılamak için uyarıcı olmaktır (Akyol, 1994; Güner ve ark., 1997; Akdoğan ve Yöntem, 2018).

IL-10, aktive olmuş makrofajlarda MHC-II ekspresyonunu baskılayarak antijen sunumunu güçlü bir şekilde inhibe eder ve aynı zamanda aktive makrofajlar ve dendritik hücrelerden IL-12 salınımını engeller. IL-10, hücrel bağışıklığın kontrolünde ve doğal bağışıklık reaksiyonlarında önemli bir rol oynar (Arango Duque ve Descoteaux, 2014; Balkwill, 2000).

Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktörü (TNF- α), öncelikle belirli tümörlerde nekroz oluşturma yeteneği ile karakterize edilen bir aminoasit glikoproteindir (Arango Duque ve Descoteaux, 2014). TNF- α , endotoksinle karşılaşan makrofajlar tarafından üretilen bir sitokindir. TNF'nin keşfi 1800'lerin başlarına dayanmaktadır (Özoran ve ark, 1994). Bu sitokin, akut inflamasyon süreçlerine aracılık eder ve bağışıklık cevabının akut fazını uyarır. TNF- α , patojenlere karşı ilk serbest bırakılan sitokinlerden biridir ve etkilerini birçok organ üzerinde gösterebilir. Bu nedenle, TNF- α , septik şokun sorumlu olduğu başlıca sitokinlerden biridir.

TNF, hipotalamus içinde kortikotropik salgılayıcı hormon salınımını uyarır, iştahı bastırır, ateşi tetikler ve akut faz protein üretimini kolaylaştırır. Karaciğerde, C-reaktif protein ve diğer araçların sentezini artırarak akut inflamatuvar oluşumunu teşvik eder. TNF- α , lenfosit, nötrofil ve monosit infiltrasyonu için uygun bir ortam sağlayarak vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenliğin kaybını tetikleyen işlevi görür. Ayrıca, kemokinlerin salınımını düzenleyerek bu hücrelerin inflamasyonun olduğu bölgeye çekilmesine yardımcı olur (Arango Duque ve Descoteaux, 2014; Mayer, 2016).

İnterferon Gama (IFN- γ)

İnterferonlar, immün sistem düzenleyici ve antiproliferatif etki gösteren diğer bir sitokin ailesidir. IFN- γ (makrofaj aktive edici faktör olarak da bilinir), bu ailenin bir üyesi olup, antijenler, alloantijenler veya mitojenler tarafından aktive edildiğinde üretilen bir proteindir. IFN- γ , öncelikle Th1 hücreler tarafından sentezlenmekle birlikte daha az oranda Ts ve NK hücrelerince de üretilebilir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin her ikisinde de rolü vardır. Makrofajların, NK hücrelerinin ve nötrofillerin fagositik aktivitesinin en güçlü uyaranlarından birisidir. Güçlü bir mikrobisidal olan reaktif oksijen radikallerini üreten NADPH oksidaz sentezini uyararak malign hücrelere ve mikroorganizmalara karşı savunmada rol alır. Çeşitli hücre tiplerinde sınıf I ve II MHC proteinlerinin sentezini artırır. Böylece hücrelerin antijen sunumunu artırır (Sabat ve ark.,2010 ,Shouval ve ark.,2014).

1.3.2. İnflamasyon ve Sitokinler

Sitokinler, inflamatuvar yanıtın her evresinde etkili rol oynar. İnflamatuvar cevap, enfeksiyon veya doku hasarı gibi durumlarda immün hücrelerin tehlike sinyalleri ile uyarılmasıyla başlar. Bu süreçte, lökositler ve plazma proteinleri dokuya taşınarak inflamasyon meydana gelir (Medzhitov,2008).

Organizmanın inflamatuvar cevabı, doğal ve edinilmiş olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Sitokinler, her iki türde de aktif bir rol oynar. Tehlike sinyallerini uyanan mediatörler arasında PAMP'lar ve DAMP'lar bulunur. Bu mediatörler, spesifik reseptörlere bağlandıklarında proinflamatuvar sinyalleşmeyi başlatır. Erken proinflamatuvar sitokinlerin, örneğin TNF, IL-1, IL-6, üretimi bu aşamada hız kazanır. Bu sitokinler, diğer

proinflamatuvar mediatörlerin ve kemokinlerin üretimini artırarak immün cevabın çoğalmasını sağlar.

Sitokinlerin yanı sıra, proinflamatuvar mediatörler arasında lökotrienler de üretilir. Bu mediatörler, inflamasyonu tamamlar ve pıhtılaşmaya neden olur. İlerleyen süreçte ise antiinflamatuvar sitokinler ve sitokin inhibitörleri üretilir. Bu moleküller, doku hasarını sınırlayarak ve ayrışmaya neden olarak inflamatuvar cevabın sonlanmasına katkıda bulunur (Medzhitov,2010).

Lökositlerin inflamatuvar bölgeye yönlendirilmesi, endotel hücre aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin salınmasıyla başlar. Lökositler, endotel hücrelere adezyon ile bağlandıktan sonra salınım sürecine geçer. Ardından lökositlerin transendotelial göçü, kemotaktik gradyan boyunca göç ve inflamasyon bölgesinde reaktif oksidanların, proteinazların, antimikrobiyal polipeptitlerin salınımı gibi adımlarla devam eder. Bu süreçte sitokinler, bu olayların her aşamasında aktif bir rol oynar (Srinivasan ve ark.,2017).

Tam Kan Sayımı Parametreleri (CBC)

Standart bir tam kan sayımında (hemogram) çalışılan parametreler şunlardır;

Beyaz Kan Hücreleri (WBC):Akyuvar hücrelerini temsil eder,yani lökosit sayısını belirtir.

Kırmızı Kan Hücreleri (RBC):Alyuvarlar hücrelerini temsil eder,eritrosit sayısını belirtir.

Hemoglobin (HGB): Kırmızı kan hücrelerinde bulunan bir protein olan bu madde, kana kırmızı rengini kazandırır ve vücuttaki oksijeni taşıma görevini üstlenir. Akciğerlerden dokulara oksijen taşır ve dokulardan karbondioksiti geri akciğerlere taşır.

Hematokrit (HCT): Alyuvarların toplam hacminin kandaki yüzdesini gösterir. HCT, hem alyuvar sayısı hem de alyuvar büyüklüğü hakkında bilgi sağlar.

Ortalama Parçacık Hacmi(MCV): Ortalama eritrosit hacmi olarak bilinen terimdir ve bir alyuvarın ortalama büyüklüğünü gösterir.

Ortalama Hemoglobin Miktarı(MCH): Her bir alyuvardaki hemoglobin miktarının ortalamasını temsil eder. Ortalama hücre hemoglobini olarak bilinir.

Ortalama Hemoglobin Konstrasyonu (MCHC): Her bir alyuvardaki ortalama hemoglobin ağırlığını belirtir. Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu olarak bilinir.

Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW): Bilinen adıyla eritrosit dağılım genişliği, aynı kişideki farklı alyuvar boyutlarının ne kadar farklı olduğunu gösteren bir parametredir. Değişkenlik arttıkça RDW değeri yükselir.

Trombosit (PLT): Kanın pıhtılaşmasını sağlayan kan hücrelerinin sayısını belirtir.

Ortalama Trombosit Hacmi (MPV): Bir trombositin ortalama büyüklüğünü ifade eder.

Trombositlerin Dağılım Genişliğini (PDW): Trombositlerin dağılım genişliğini ifade eder.

Trombosit krit (PCT) : Trombositlerin kandaki toplam hacminin yüzdesini gösterir.

Nötrofil (NEU): Kandaki lökositler arasında en yüksek sayıda bulunan lökosit türüdür. Bağışıklık sisteminin bir parçası olarak, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda görev alan parçalı lökosit sayısını belirtir.

Lenfosit (LYM): Lenfositler, enfeksiyon ajanlarına karşı doğrudan veya antikorlar üreterek katkıda bulunan lökosit alt tipidir.

Monosit (MON): Monositler, tüm beyaz kan hücrelerinin en büyük olanlarıdır. Bakteri, virüs ve mantarlarla mücadelede önemli bir rol oynarlar.

Eozinofil (EOS): Bağışıklık reaksiyonlarında görev alan alyuvarlardan biridir. Eozinofiller, alyuvarların %6'sından azını oluşturur ve kanda 1 ml'de 500'un altında bulunurlar. Vücutta parazit varlığında ve alerjik reaksiyonlarda sayıları artar.

Basofil (BAS): Granülositlerin bir alt grubu olan bazofil, lökositlerin bir türüdür. Ayrıca bazofilik lökosit olarak da bilinir. Bazofillerin önemli bir özelliği fagositoz yeteneğine sahip olmalarıdır, ancak bu etki doğrudan bir fagositoz etkisi değildir. Lökositlerin içinde en düşük oranda bulunanıdır, genellikle %0,5 ile %1 arasında bir orana sahiptir

Ortalama Parçacık Hacmi (MCV): Eritrositlerin ortalama hacmi olan kırmızı kan hücreleridir. (Wirgil,1995; Aslan,2020).

Ortalama Trombosit Hacmi (MPV): MPV, bilinen adıyla ortalama trombosit hacmi. Trombositler, herhangi bir hemoraji ya da kanama durumunda hemostazda önemli bir rol oynayarak agregasyon (kümeleşme) yaparlar. Bu kan pulcukları, kemik iliğinde megakaryositlerin sitoplazmasından üretilir (Aslan,2020).

Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW): Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği olarak bilinir; eritrosit histogramlarından elde edilen bir istatistik değeri olarak, eritrositlerin büyüklük açısından birbirinden farklı olmasını, yani anizositozun bir göstergesini ifade eder (Bessman ve ark,1983).

Karaciğerin Biyokimyasal Belirteçleri

ALT; Alanin aminotransferaz (ALT), karaciğer hücrelerinde bulunan bir enzimdir. Hücre zarının dışına salınan bu enzim, karaciğer hücre hasarı meydana geldiğinde kan dolaşımına geçer. Kan testleri yoluyla ölçülen ALT seviyeleri, karaciğer hasarının derecesini belirlemede ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. ALT genellikle diğer karaciğer fonksiyon testleriyle birlikte kullanılarak karaciğer hastalıklarının teşhisinde önemli bir rol oynar.

AST; Aspartat aminotransferaz (AST), hücrelerde özellikle karaciğer, kalp, kas ve böbrek gibi dokularda bulunan bir enzimdir. Hücresel hasar meydana geldiğinde, AST hücre içeriğinden kana geçer ve kan dolaşımında ölçülebilir hale gelir. AST, özellikle karaciğer ve kalp hastalıklarının tanısında ve izlenmesinde önemli bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılır.

ALP; Alkalen fosfataz (ALP), hücrelerde bulunan bir enzimdir ve özellikle karaciğer, safra yolları, kemikler ve böbreklerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

GGT; Gama-glutamil transferaz (GGT), hücrelerde bulunan bir enzimdir ve özellikle karaciğer, safra yolları, böbrekler ve pankreas gibi dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

1.3.2.1. Böbrek Fonksiyon Testleri

ÜRE

Üre, vücutta protein metabolizması sonucu oluşan bir azotlu bileşiktir. Karaciğerde amonyaktan üre çevrimi yoluyla sentezlenir ve kan dolaşımına salınır. Böbrekler tarafından filtre edilerek idrar yoluyla atılır. Üre, kan dolaşımındaki seviyeleri böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve böbrek hastalıklarının teşhisi için önemli bir biyokimyasal belirteçtir.

KREATİNİN

Kreatinin, vücutta normal metabolik süreçlerin bir yan ürünü olan azotlu bir atık maddedir. Özellikle kas hücrelerinde bulunur ve kreatin fosfatın doğal parçalanması sonucunda oluşur. Kas kasılması sırasında enerji kaynağı olarak kullanılan kreatin fosfatın metabolizması sonucunda kreatinin ortaya çıkar. Kreatinin, kan dolaşımına geçerek böbrekler tarafından süzülür ve idrar yoluyla vücuttan atılır.

GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI (GFR)

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbrek glomerüllerinden birim zamanda süzülen plazma miktarını ifade eder. Bu süzme işlemi, kandaki atık maddelerin ve sıvının böbrek tübüllerine geçişini sağlar. GFR, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kritik bir parametredir ve kreatinin gibi maddelerin böbreklerden atılma hızıyla ilişkilidir.

2. LİTERATÜR ÇALIŞMALARI

Tanaka ve ark. (2016) tarafından sunulan raporda fonksiyonel bir gıda olarak tüketilen ve bilimsel adı *Pleurotus cornucopiae* olan istiridye mantarı çalışılmıştır. Ancak, bu mantarın insanlarda bağışıklık sistemini güçlendirmesi konusundaki etkinliği tam olarak doğrulanmamıştır. Bu potansiyeli araştırmak amacıyla çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik deney başlatılmıştır. Deneyde, istiridye mantarı özütünün 8 hafta boyunca alınmasıyla bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynayan serum sitokin düzeyleri ölçülmüştür. Yapılan analizler sonucunda, istiridye mantarı ekstraktının interferon (IFN)-g seviyelerini artırdığı belirlenmiştir. (P 1/4 0,013). Ayrıca, IL-12, IL-10 ve IL-13 gibi diğer sitokin seviyelerinde minimal düzeyde değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu bulgular, istiridye mantarlarının bağışıklık sistemini güçlendirme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.

Deneyde, ölçülen doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi seviyelerinde bir artış eğilimi gözlemlenmiştir, ancak bu artışın anlamlı düzeyde olmadığı belirtilmiştir. Bu veriler, hücre aracılı bağışıklık sisteminin aktivasyonunun özellikle makrofaj-IL-12 ve IFN-g yolu aracılığıyla Th1 fenotipinin güçlendirilmesiyle gerçekleştiğini göstermiştir.

Bu sonuçlar, istiridye mantarı ekstraktının bağışıklık sistemini uyararak çeşitli hastalıkların önlenmesine katkıda bulunabileceğini ve hücre aracılı bağışıklık sisteminin aktivasyonu yoluyla kansere karşı koruyucu etkiler sağlayabileceğini öne sürmektedir.

Jeong ve ark. (2012) tarafından yürütülen çalışma, salgısal immünoglobulin A (SIgA)'nın adaptif humoral immün sisteminin mukozal yüzeylerdeki ilk savunma hattı olarak işlev gördüğünü belirtmişlerdir. SIgA eksikliği veya antijene spesifik SIgA üretilmemesi durumunda enfeksiyon riskinin artabileceği bilinmektedir. Bu araştırma, *Agaricus bisporus* diyetle alımının tükürük IgA (sIgA) salgısı üzerindeki etkilerini incelemiştir.

Yirmi dört sağlıklı gönüllü, rastgele seçilerek iki gruba ayrılmış, kontrol grubu, normal bir günlük diyetle devam ederken, aktif grup günlük diyetlerine günde 100 g *Agaricus bisporus* eklenmiştir. Tükürük örnekleri çalışmanın başlangıcında, sonunda ve sonraki 3 hafta boyunca her hafta toplanmıştır. Tükürük akış hızı, SIgA konsantrasyonu ve osmolalite ölçülmüştür. Ayrıca, SIgA:osmolalite oranı ve SIgA salgılanma oranı hesaplanmıştır.

Diyet öncesi ve sonrası mantar alımı arasında, tüm katılımcılar için anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$). Ancak, aktif grupta *A.bisporus* tüketen katılımcılarda ortalama sIgA salgılanma oranında belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir. *A.bisporus* alımının 1. ve 2. haftalarında sırasıyla %53 ve %56 oranında bir artış kaydedilmiş ancak 3. haftada sIgA salgılanma düzeyinin başlangıç seviyesine gerilediği vurgulanmıştır.

Müdahale süresi boyunca, *A.bisporus* grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SIgA osmolalite oranında anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir ($P < 0.0012$). Bu bulgu, diyet sonrası *A.bisporus* tüketiminin SIgA artışını teşvik ettiğini göstermektedir. Osmolalite ve tükürük IgG seviyelerinde ise anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, bu araştırma, *Agaricusbisporus*'un diyetle alınmasının, tükürük IgA salgısını artırarak mukozal bağışıklığı iyileştirebileceğini göstermektedir.

Bir başka çalışmada *Pleurotus tuber-regium* polisakkaritlerinin farelerde ATPase, lizozim ve laktat dehidrojenaz enzimlerini arttırarak makrofajın fagositik aktivitesine katkıda bulunduğunu, bununla birlikte hücre içi IL-1, TNF- α ve NO miktarlarını arttırdığı belirtilmiştir (Wu, ve ark., 2013).

Calocybe indica'dan elde edilen suda çözünabilir bir polisakkaritin makrofaj, splenosit, timosit ve kemik iliği aktivitesini in-vitro olarak arttırdığı gözlenmiştir (Mandal, vd., 2011).

Cordyceps militaris' den elde edilen polisakkaritin farelerde fagositik aktiviteyle birlikte IL-1 β ve IL-2 sitokinlerini arttırdığı belirtilmiştir (Zhu, ve ark., 2015).

Pleurotus florida ve *Calocybe indica*'nın sıvı ekstraktlarından izole edilen polisakkaritlerin in-vitro olarak makrofaj, timosit ve splenosit aktivitesini stimule ettiği vurgulanmıştır (Maity, ve ark., 2011).

Pleurotus florida ve *Lentinus edodes* protoplast füzyonundan elde edilmiş hibrit mantardan izole edilen heteropolisakkaritin in-vitro çalışmalarda NO aracılığıyla makrofaj aktivitesi gösterdiği ve splenosit ve timosit üretimini uyardığı tespit edilmiştir (Maity, ve ark., 2013).

Ukaegbua ve ark (2018) tarafından yüksek ölüm oranlarına bağlı olarak, kanser tedavi yöntemlerine alternatif olarak tamamlayıcı yaklaşımların araştırılmasının son zamanlarda arttığını belirtmektedir. Doğal ürünler alternatif tedavi seçenekleri olarak öne

çıkılmaktadır. Bu çalışmada, *Flammulina velutipes* mantarının kanserle mücadele potansiyelini incelemiştir.

F. velutipes farklı çözücülerle ekstrakte edilmiş in vitro antioksidan ve antikanser potansiyelleri belirlenmeye çalışılmıştır. Ekstraktın antikanser aktivitesi, meme kanseri hücreleri (MCF-7 ve MD-231) ve normal göğüs hücreleri (MCF-10a) üzerinde incelenmiştir. Mantarın serbest radikal süpürme, metal indirgeme gücü ve antikanserojen özellikleri in vitro ve hücre kültürü yöntemleriyle araştırılmıştır.

Mantarın aseton fraksiyonunun, özellikle 2,2-di-phenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) serbest radikalleri ($IC_{50} = 0,840$ mg/mL) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) radikalleri ($IC_{50} = 0,890$ mg/mL) karşı etil asetat fraksiyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir ($IC_{50} =$ DPPH'ye karşı $0,97$ mg/mL ve $1,180$ mg/mL H_2O_2 'ye karşı). Ayrıca, aseton fraksiyonunun konsantrasyona bağlı olarak daha iyi bir metal indirgeme özelliği sergilediği tespit edilmiştir.

İn vitro sitotoksikite çalışmalarında, özellikle aseton ekstraktının MCF-7 ve MD-231 kanser hücre dizilerine karşı önemli oranda toksisite gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu bulgular, *F. velutipes*'in potansiyel bir doğal antioksidan ve antikanser kaynağı olarak kullanılabilirliğini göstermiştir.

P. ostreatus etanol ekstraktının kullanıldığı başka bir çalışmada araştırmacılar, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış RAW 264.7 makrofaj hücre hattında NO üretiminin inhibe edildiğini bildirmişlerdir (Taofiq, ve ark, 2016)

Jedinak ve ark. (2011) *P. ostreatus* su ekstraktının, RAW 264.7 makrofaj hücre hattında TNF-a, IL-6 ve IL-12 sitokinlerinin üretimini inhibe ettiğini, IFN- γ ve IL-12 seviyelerini ise önemli ölçüde arttırdığını ancak RAW 264.7 makrofaj hücre hattında diğer sitokin seviyelerinde artış gözlenmediğini belirtmişlerdir.

Farelerin denek olarak kullanıldığı başka bir çalışmada *Coriolus versicolor*'dan izole edilen polisakkaritlerin IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-12 gibi Th1 grubu sitokinleri arttırdığı rapor edilmiştir. (Ho, ve ark., 2004).

Mandal ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada *Calocybe indica* mantarından elde edilen suda çözünebilen bir polisakkaritin in vitro koşullarda makrofaj, splenosit, timosit ve kemik iliği aktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir.

Farklı bir çalışmada araştırmacılar, *Cordyceps militaris*'ten elde edilen polisakkaritin farelerde makrofaj fagositik aktivitenin yanı sıra IL-1 β ve IL-2 sitokinlerini de arttırdığı bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2015).

50 gönüllünün katılımıyla yapılan çalışmada kaplan sütü mantarı (*Lignosus rhinocerus*) tüketiminin bireylerde IL-1 β , IL-8 ve malondialdehiti baskıladığı, ayrıca IgA, total antioksidan kapasitesi ve solunum fonksiyonlarını uyardığını belirtmişlerdir (Tan ve ark., 2021).

Elhusseiny ve ark., (2022)*Lentinula edodes*, *Agaricus bisporus*, *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus columbinus* ve *Pleurotus sajor-caju* mantarı ekstraktlarını erkek Wistar albino sıçanlara oral yolla vermişler ve sonuçlar analiz edildiğinde lenfositlerin negatif kontrol grubuna göre %207-289 oranında artış gösterdiğini, kontrol grubunda ise lenfositlerde %153-175, lizozim aktivitesinde ise %110-136 artış tespit edildiği belirtilmiştir. Araştırmacılar TNF- α , IFN- γ ve IL-1 β sitokinlerinde anlamlı artışların olduğunu vurgulamışlardır.

Yu ve ark., (2009), *Agaricus bisporus*, *Grifola frondosa*, *Lentinula edodes* ve *Pleurotus eryngii* mantarlarından elde edilmiş ekstraktları hücre kültürlerine ve deney hayvanlarına uygulamışlardır. Araştırmacılar yayınladıkları makalelerinde IL-10, IL-1 β , TNF- α ve IL-10 miktarlarının kontrol gruplarına göre önemli ölçüde arttığını belirtmişlerdir.

Farklı araştırmacıların katıldığı bir çalışmada ise *A. bisporus*'tan elde edilen α -glukan, hiperkolesterol sorunu olan bireylere verilmiştir. Bireylerde TNF- α üretiminin kontrol grubuna göre %69 oranında azaldığı, IL-1 β ve IL-6 sitokin miktarlarında herhangi bir değişiklik olmadığı tespit edilirken, IL-12 ve IL-10 sitokin miktarlarında ise azalma tespit edilmiştir. (Volman ve ark., 2010).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Etik kurul

Sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmaya başlamadan önce tüm gönüllüler bilgilendirilmiş olup onam formu verilip çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmanın gönüllüler üzerinde yapıldığını temin ederiz. Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen kurallara uyulduğunu belirtiriz. Bu girişimsel çalışma, Üsküdar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilen E-99102440-2023-09 sayılı ve 10.05.2023 tarihli onay verildikten sonra başlatılmıştır.

Araştırmaya dahil edilecek bireylerin seçimi

Çalışma kapsamında randomize, kontrollü olarak planlanan bu müdahale araştırması için katılması gereken birey sayısı, aşağıda belirtilen kriterler ve daha önceki araştırmaların verileri dikkate alınarak belirlenen güç analizine göre, %80 değerinde, en az 15 kişi olacak şekilde tasarlanmıştır. Araştırmadaki kayıplar göz önünde bulundurularak araştırmadaki her gruba 18 birey dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilecek bireylere araştırma bilgilerinin yer aldığı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu anlatılarak imzalatılmış ve tüm bilgiler saklı tutulmuştur. Araştırmaya katılan gönüllü bireyler 4 hafta boyunca takip edilmiştir. Araştırmaya herhangi bir hastalık tanısı almamış, sağlıklı yetişkin bireyler dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce bireylere hekim tarafından (araştırmacı) genel sağlık kontrolü yapılmıştır. Araştırmada bireylerin takibi ve görüşmelerin yapıldığı yer Mardin Artuklu Üniversitesi (MAÜ) Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokuludur. Araştırmanın sürdürülmesi için gerekli izinler yüksekokul yönetiminden alınmıştır. Projenin kabul edilmesi durumunda Mardin Artuklu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul izni alınmıştır.

Bireylerin araştırmaya dahil edilme kriterleri; Hekim kontrolünde yapıldı, muayenede herhangi bir sağlık sorunu olmayan, 18-55 yaş arasında olan, 18,50-24,99 kg/m² beden kütle indeksi aralığında olan ve düzenli öğün yapan olmuştur.

Araştırmadan dışlama kriterleri ise hamile ya da emziriyor olmak, herhangi bir besine alerjisi ve duyarlılığı olmak profesyonel sporcu olmak, vücut ağırlığı son altı ayda ± 5 kg değişmiş olmak, herhangi bir diyet uygulamak, düzenli olarak β -glukan içeren supplement

tüketmek, düzenli olarak kafeinli içecek (3-4 fincan/gün) ve/veya alkol (200 cc/gün) ve/veya sigara (10 adet/gün) tüketmek, olarak kabul edildi.

3.1.1. Antropometrik ölçümler

Araştırmaya dahil edilebilecek bireylerin ideal beden kitle indeksi aralığında olup olmadığı ve dengeli-düzenli beslenip beslenmediği değerlendirilmiştir. Bireylerin; vücut ağırlıkları (kg): kalibre edilebilen 0.1 kg'a duyarlı tartı ile ince kıyafet ve ayakkabısız olarak, boy uzunluğu (cm): ayakları yan yana; baş, kalça ve ayak topukları duvara değecek bir şekilde ve Frankfurt düzlemde (göz ile kulak kepçesi üstü aynı hizada iken) esnemeyen mezür ile ölçülmüştür. Ölçüm sonuçları ile bireylerin beden kütle indeksleri hesaplanmış ve 18,5-24,99 kg/m² BKİ aralığı dışında olan bireyler araştırmadan dışlanmıştır. Ayrıca bireylerin 3 günlük besin tüketim kayıtları besin tüketim kayıt formu ile alınıp makro besin öğelerinin miktarı ve yüzdesi hesaplanmıştır. Sağlıklı bir diyetle olması gereken karbonhidrat (%55-60), protein (%10-15) ve yağ (%25-30) yüzdelerinin (Hu ve ark., 2012) dışında olan bireyler dışlanmıştır.

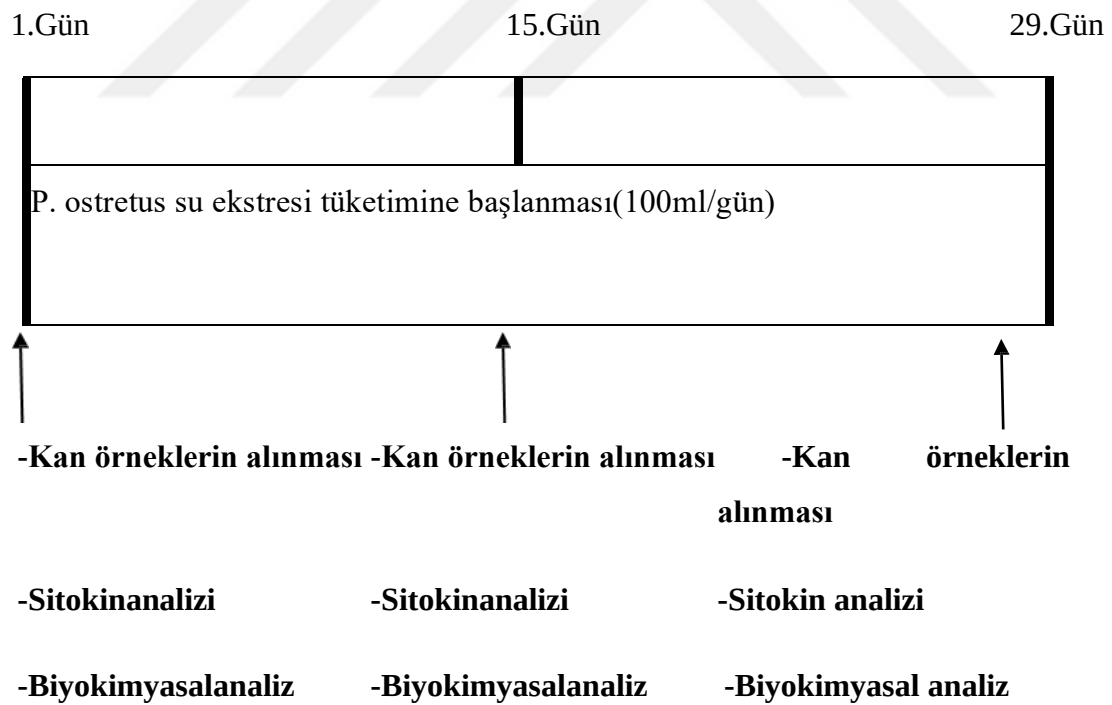
Araştırmadaki tüm veriler üç kısımdan oluşan anket ile toplanmıştır. Bunlar; Bireylerin genel özellikleri, antropometrik özellikler ile üç günlük besin tüketim kayıtları sonuçlarına göre dahil etme kriterlerine uymayan bireyler araştırma kapsamı dışında kalmıştır. Araştırmada dahil etme ve dışlama kriterleri sonucunda hedeflenen sayının üzerindeki (araştırmanın müdahale basamağındaki kayıplar göz önünde bulundurularak) bireylere araştırmanın amacı doğrultusunda planlanan protokol uygulanmıştır.

3.1.2. Araştırma tasarımı

Bu araştırma, 4 hafta boyunca düzenli aralıklar ile bireylerin takiplerinin sağlanacağı bir müdahale araştırmasıdır. Çalışmaya 15 gönüllü birey dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce bireyler ile yapılan ilk görüşmede çalışma süresi boyunca günlük rutinlerini devam ettirmelerini aşırı egzersiz, ilaç kullanımı veya herhangi bir diyet uygulamamaları gerektiği belirtilmiştir. Bu koşulları kabul eden bireyler ile çalışma devam edilip ve bireyler ile sürekli bir iletişim halinde olunmuştur (mail, telefon gibi).

Bireylerden *Pleurotus ostreatus*'un su ekstraktlarını 4 hafta süresince günlük 100 ml olacak şekilde sabah saatlerinde tüketmeleri istenmiştir. Gönüllülere çalışmanın 1. günü ve 15. Günü olmak üzere iki defa mantar su ekstraktları (1400 ml) verilmiş ve buzdolabında 3-4 °C aralığında muhafaza edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ekstrakt tüketiminin başlamadan önce (1. gün) gönüllülerden alınan kanlar kontrol grubumuzu oluşturmuştur. Çalışmada bireylerden 1. gün (kontrol) 15. gün ve 29. gün kan örnekleri alınmıştır. Bireylerin bireysel etkileşimlerini önlemek için bireyler ile farklı zaman aralıklarında görüşme sağlanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin çalışmanın 1. (çalışmanın hemen öncesinde, kontrol grubu) 15. ve 29. gün bitimlerinde tıp doktoru tarafından muayeneleri yapıp ardından sitokin ve diğer biyokimyasal analizler için kan numuneleri alınmıştır.

Şekil 1. Çalışmanın Grafik Tasarımı



3.3. *Pleurotus ostreatus*'un su ekstraktının hazırlanması ve analizi

Yerel marketlerden satın alınan mantarlar yıkanıp temizlendikten sonra 40-45 °C'de kurutulup ve blenderda öğütülmüştür. Mantar tozlarının ekstraksiyon işlemleri için 100ml suya 10'ar gram kurutulmuş mantar tozu olacak şekilde tüketim için yeterli miktarda su içerisinde kaynatıldı. Ilınması ve ekstraksiyon işlemi için belirli bir süre bekletilen ekstraktlar bireylerin tüketimi için filtre kâğıdından geçirilerek şişelere dolduruldu. Bireylerin günlük tüketimi olan 100 mL ekstraktın protein, yağ, karbonhidrat, ham lif ve kül miktarları AOAC standartlarına (2005) göre belirlenmiş ve Tablo 1 de verilmiştir. Ayrıca ekstraktlardaki β -glukan miktarı da ilgili protokole göre belirlenmiştir (Sari ve ark., 2017).

Tablo 1. 100 ml'de Mantar ekstraktının kimyasal bileşimi

Bileşenler	Miktar
β -glukan	38.12 mg
Kül	0.48 g
Sodyum	7.8 mg
Kalori	3.2 kcal
Protein	1.2 g
Karbonhidrat	0.73 g
Yağ	0.14 g

3.2. Kan örneklerinin hematolojik ve biyokimyasal analizi

Çalışmaya başlamadan hemen önce 1. gün (kontrol) mantar ekstraktlarının tüketiminin 15. ve 29. günlerinde gönüllülerden hemogram ve biyokimyasal testler için kan örnekleri alınmıştır. Bunun yanı sıra doktor nezaretinde vücut kompozisyonu (vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi) ölçümleri alınmıştır. Tansiyon, nabız ve ateş ölçümleri yapılmıştır. Alınan kanların hemogram değerleri analiz edilmiştir (tam kan sayımı (CBC) (beyaz kan hücreleri (WBC), kırmızı kan hücreleri (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), trombositler (Plt) nötrofil, lenfosit, monosit, eosinofil ve bazofil). Karaciğer fonksiyon testleri (aspartate aminotransferase (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (g-GTP), alkaline fosfataz (ALP) ve laktat dehidrojenaz (LDH)), böbrek fonksiyon testleri (kan üre azotu (BUN), kreatinin CRE) ve ürik asit (UA)], kan lipit profili (total kolesterol (TC), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve trigliserid (TG)] ve kan şeker profili (açlık plazma glikozu (FPG) ve hemoglobin A1c (HbA1c)). Hemogram ve biyokimya hematolojik testler T.C. Sağlık Bakanlığı Mardin İl Sağlık Müdürlüğü Mardin Eğitim ve Araştırma Merkez Laboratuvarında yapılmıştır.

3.3. Sitokin analizi

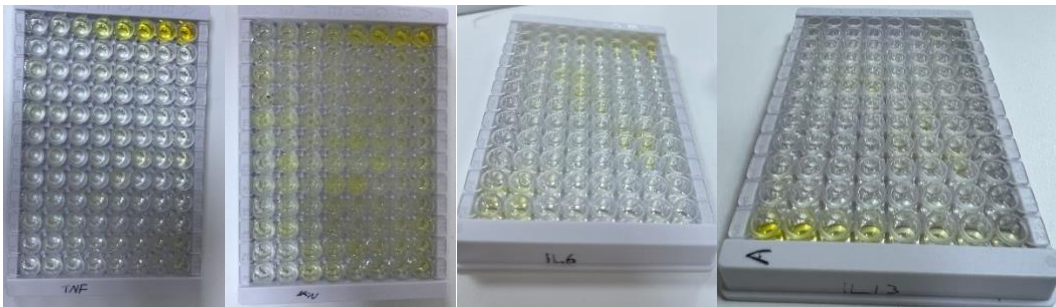
Kan serumlarında yapılacak sitokin analizleri Dicle Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DÜSAM) yapılmıştır. Sitokin analizleri için gönüllülerden çalışmanın 1., 15. ve 29. günlerinde heparinize tüplere alınan kanlar serum eldesi için 3000 devir/dakikada 10 dakika süresince santrifüj edilmiştir. Eppendorf tüplerine alınan serumlar sitokin analizleri yapılncaya kadar -20°C'de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Derin dondurucuda (-20°C) saklanan serum örnekleri ve buzdolabında +4°C'de bulunan ELISA kitleri (USCN, Wuhan, China) analiz öncesinde çıkarılarak oda ısısına getirilmiştir. Çalışmalar kit içerisinde bulunan çalışma talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra serum örnekleri voteksenerek farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar ve serum örnekleri 96 kuyucuklu ELISA mikro plağına pipetlenmiştir. Kit paketleri içerisinde bulunan protokollere göre ELISA işlemleri

gerçekleştirilmiştir. Protokoller tamamlandıktan 10 dakika içerisinde kitler belirlenen dalga boylarında Elisa reader cihazı ile (Biochrom Anthos Zenyth 200 Microplate Readers) analiz edilmiştir (Tsai ve ark, 2018).

Sitokin analizinin çalışma prensibi enzime bağlı immünosorbent ölçüm yöntemidir (ELISA: Enzim-Linked Immuno Sorbent Assay). Bu test sitokinlerin kantitatif olarak analizinde kullanılmıştır. Bu teknikte her bir kit için kuyucuklar sırasıyla sitokinlere karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar ile kaplanmıştır. Hem standartlar hem de kan örneklerinde bulunan sitokinler kuyucukların tabanına kaplanmış olan monoklonal antikorlar tarafından tutulmuştur. Bu işlemin ardından yıkama işlemi yapılarak bağlanmamış olan moleküller uzaklaştırılmıştır. Sonrasında konjuge horseradish peroksidaz (HRP) kuyucuklara eklenmiştir. Tekrar yıkama ile bağlanmamış moleküller uzaklaştırıldıktan sonra sitokinlere spesifik biyotin-konjuge antikor eklenmiştir. İnkübasyon sürecinde, biyotin-konjuge antikor, standartlarda ya da serum örneklerinde bulunan sitokinlere bağlanmıştır. Bağlanmayan sekonder antikorların uzaklaştırılması amacıyla yapılan son yıkama işleminden sonra substrat solüsyonu ilave edilip ve ışıktan korunarak karanlık ortamda inkübe edilmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu sonucu mavi renk oluşmuştur. Bu rengin yoğunluğu, serum örneklerinde bulunan sitokin miktarları ile doğru orantılıdır. Reaksiyonun sonlanması için ortama asit ilavesi (stop solüsyonu) yapıp ve oluşan sarı rengin yoğunluğu belirli dalga boylarında ölçülmüştür. Hazırlanan farklı dilüsyonlardaki standartlardan bir standart eğri grafiği çizilerek kan örneklerindeki sitokin konsantrasyonları saptanmıştır (Sachdeva N ve Asthana D, 2007).

Resim 1. Sitokin (ELISA kitleri) analizi



4. BULGULAR

4.1. 1. Lipid ve glikoz metabolizması, CBC biyobelirteçlerinin seviyeleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonu parametre değerleri

Gönüllülerden, çalışmanın 1. (kontrol), 15. ve 29. günlerinde alınan kanların hematolojik ve biyokimyasal değerleri analiz edilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen değerlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplanmış ve Tablo 2'de verilmiştir.

Sağlık açısından sakıncalı olan besinler, karaciğer, kalp, böbrekler ve sindirim sistemi dahil olmak üzere vücuttaki her türlü doku ve organı etkileyebilir ve hatta hayati önem taşıyan bazı metabolik olayların meydana gelmesini kısmen yada tamamen inhibe edebilmektedir. Doymuş yağlar, işlenmiş bileşenler ve yüksek şeker açısından zengin gıdaların tüketilmesi iltihaplanma, obezite, yüksek kolesterol, diyabet, hipertansiyon gibi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir.

Gönüllülerden alınan kanların analizi sonucunda ise mantar tüketimine bağlı herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir. Araştırmanın 15. gününde gönüllülerin bir kısmında alınan kanların analizi neticesinde WBC, Hb ve Plt değerlerinin arttığı gözlenmiş ancak bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmada kullandığımız *P. ostreatus*'un kimyasal bileşiminden de anlaşılacağı üzere (Tablo 1) mantarların sağlıklı bir besin kaynağı olmasının en önemli nedeni, düşük lipid ve karbonhidrat içeriği ile yüksek protein ve lif kaynağı olmasıdır (10 g kuru madde). Kanların analizi sonucunda TG'nin 15. gün analizinde kontrol gününe nazaran önemli ölçüde azaldığı, 29. gün analizinde ise bir miktar arttığı ancak bu azalış ve artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. LDL'nin sabit HDL'nin ise hafif artış gösterdiği analizler de anlamlı bulunmamıştır. Bireysel bazda yapılan bazı değerlendirmelerde mantar suyu ekstraktının tüketiminden sonraki 15. ve 29. günlerde yapılan TC, TG ve LDL analizlerinin 1. gün (kontrol) analizine göre önemli ölçüde azaldığı ancak bu durum tüm gönüllülerde benzer olmadığından anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Kan analizlerinde ortaya çıkan bu farklılıkların en önemli nedenleri arasında, bireylerin farklı cinsiyet ve yaşlarda olmasının yanı sıra farklı yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve metabolizma düzeyleri sayılabilir (Kioukia-Fougia ve ark,2016). Herhangi bir gıdanın toksik olup olmadığını gösteren en önemli belirteçlerinden biri de karaciğer ve böbrek fonksiyon parametre değerleridir (P Kalaç ,2013). Karaciğer ve böbrek değerlerine dayanarak P.

ostreatus'un su ekstraktının tüketiminin sağlık açısından herhangi bir soruna yol açmadığını dolayısıyla güvenli bir gıda olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 2. Hematolojik, lipid ve glukoz metabolizması, karaciğer ve böbrek fonksiyon değerleri

Hematolojik Değerler	1. Gün	15. Gün	29.Gün
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.51 $\pm$ 2.17	8.63 $\pm$ 1.78	7.92 $\pm$ 1.87
RBC($\times 10^6/\text{dL}$)	5.21 $\pm$ 0.44	5.19 $\pm$ 0.37	5.24 $\pm$ 0.39
Hb(g/dL)	14.76 $\pm$ 1.46	15.04 $\pm$ 1.46	15.47 $\pm$ 1.76
Ht(%)	43.35 $\pm$ 3.10	43.51 $\pm$ 3.33	43.93 $\pm$ 3.14
Plt($\times 10^3/\mu\text{L}$)	287.53 $\pm$ 40.42	294.66 $\pm$ 38.87	294.46 $\pm$ 35.73
Nötrofil($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.16 $\pm$ 1.79	4.44 $\pm$ 1.56	4.23 $\pm$ 1.37
Lenfosit($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.57 $\pm$ 0.70	2.89 $\pm$ 0.95	2.93 $\pm$ 0.81
Monosit($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.61 $\pm$ 0.33	0.58 $\pm$ 0.19	0.57 $\pm$ 0.15
Eozinofil($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.24 $\pm$ 0.13	0.31 $\pm$ 0.16	0.32 $\pm$ 0.17
Bazofil($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.048 $\pm$ 0.017	0.046 $\pm$ 0.017	0.048 $\pm$ 0.014
BöbrekFonksiyon Değerleri			
CRE(mg/dL)	0.83 $\pm$ 0.14	0.87 $\pm$ 0.14	0.92 $\pm$ 0.11
UA(mg/dL)	5.60 $\pm$ 1.76	5.80 $\pm$ 1.48	5.73 $\pm$ 1.75

BUN(mg/dL)	15.20±3.42	16.20±5.04	15.46±5.09
Karaciğer Fonksiyon Değerleri			
AST (U/L)	23.53±5.86	21.33±4.11	22.06±4.78
ALT(U/L)	23.13±10.35	22.86±8.58	21.13±6.98
ALP(U/L)	76.8±19.16	69.26±17.40	69.53±14.43
LDH(U/L)	164.52±26.98	172.33±18.15	172.53±18.46
GGT(U/L)	24.86±16.88	26.06±16.02	30.13±18.35
Glikoz Metabolizması			
HbA1c(%)	4.85±0.40	5.28±0.36	5.01±0.50
Lipid Metabolizması			
TC(mg/dL)	185.26±37.19	182.33±33.84	185.13±36.06
TG (mg/dL)	138.06±52.33	103.66±46.26	119.46±60.75
LDL-C(mg/dL)	105.28±28.12	105.13±31.19	109.96±32.86
HDL-C(mg/dL)	51.96±14.94	54.03±15.21	53.42±14.09

Serum sitokin analizleri

Serum sitokin analiz sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Kan serumundaki IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13 örneklerinin optik yoğunluk değerleri en düşük standart numune ölçümünden daha düşük olduğundan hesaplanamamıştır. TNF- α , IFN- γ ve IL1- β 'nın 15. ve 29. gün değerlerinin kontrol günü değerlerine kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı (P < 0.05) tespit edilmiştir. 29. gün IFN- γ ve IL1- β değerlerinin 15. gün değerlerine göre daha da azaldığı

ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Serumdaki TNF- α miktarının 29. günde 15. güne göre biraz arttığı ama bu değişimin de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Tanaka ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada *P. cornucopiae* su ekstraktının sağlıklı bireylerce tüketiminin immünomodülatör etkisini incelemişlerdir. Araştırmada bireylerden alınan kan serumunda IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 ve TNF- α düzeyleri ölçülmüştür. Araştırmacılar IFN- γ ve IL-12 sitokin miktarlarının arttığını, ölçülen diğer sitokinlerin miktarlarında ise çok düşük bir değişim olduğunu belirtmişlerdir.

P. osreatus etanol ekstraktının kullanıldığı başka bir çalışmada araştırmacılar raporlarında, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış RAW 264.7 makrofaj hücre hattında NO üretiminin inhibe edildiği belirtilmiştir (O. Taofiq ve ark,2016).

Yine *P. osreatus* etanol ekstraktının kullanıldığı bir başka raporda RAW 264.7 makrofaj hücre hattındaki TNF- α seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalış gösterdiği bildirilmiştir (Gunawardena ve ark,2014).

Jedinak ve arkadaşları (2011) *P. ostreatus* su ekstraktının RAW 264.7 makrofaj hücre hattında TNF-a, IL-6 ve IL-12 sitokinlerinin üretiminin inhibe edildiğini, IFN- γ ve IL-12 düzeylerinin ise anlamlı seviyede arttığını ancak diğer sitokin seviyelerindeki artışın ise minimal düzeyde kaldığını raporlamışlardır.

Jeong ve arkadaşları, *Agaricusbisporus* diyet uygulamasının çalışmaya gönüllü olarak katılan bireylerden alınan tükürük numunelerindeki IgA seviyesini 1. ve 2. haftalarda kontrol grubuna göre sırasıyla %53 ve %56 oranında arttırdığını vurgulamışlardır (Jedinak ve ark,2011).

Farelerin denek olarak kullanıldığı bir başka çalışmada ise *Coriolus versicolor*'dan izole edilen polisakkaritlerin IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-12 gibi Th1 grubu sitokinleri arttırdığı gözlenmiştir (Ho ve ark,2004).

Pleurotus tuber-regium polisakkaritlerinin ekstrate edildiği çalışmada kullanılan farelerde ATPaz, lizozim ve laktat dehidrojenaz enzim miktarlarını artışına yol açarak makrofajların fagositik aktivitesini yükselttiği bununla beraber hücre içi IL-1, TNF- α ve NO miktarlarını da arttırdığı belirtilmiştir (Huang ve ark,2010).

Calocybe indica mantarından elde edilmiş suda çözünabilen bir polisakkaritin in vitro koşullarda makrofaj, splenosit, timosit ve kemik iliği aktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir (Mandal ve ark,2011).

Araştırmacılar farklı bir çalışmada *Cordyceps militaris*'ten elde edilen polisakkaritin farelerde fagositik aktivitenin yanı sıra IL-1 β ve IL-2 sitokinlerini de arttırdığını rapor etmişlerdir (Zhu ve ark,2015).

50 gönüllü bireyin katılımıyla yapılan bir çalışmada ise kaplan sütü mantarının (*Lignosus rhinoceros*) tüketiminin IL-1 β , IL-8 ve malondialdehit baskıladığını ve ayrıca bireylerde IgA, toplam antioksidan kapasite ve solunum fonksiyonunu uyardığını belirtmişlerdir (Tan ve ark,2021).

Elhusseiny ve ark. yaptıkları çalışmada *Lentinula edodes*, *Agaricus bisporus*, *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus columbinus* ve *Pleurotus sajor-caju* mantarlar ekstraktları erkek Wistar albino sıçanlara oral olarak verilmiş, negatif kontrol grubuna göre WBC'de %207-289, lenfositlerde %153-175 ve lizozim aktivitesinde %110-136 artış tespit edilirken, TNF- α , IFN- γ ve IL-1 β sitokinlerinde anlamlı artışlar olduğu belirtilmiştir (Elhusseiny ve ark,2022).

Yu ve diğeri, *Agaricus bisporus*, *Grifola frondosa*, *Lentinula edodes* ve *Pleurotus eryngii* mantarlarından elde edilen ve piyasada ticari olarak satılan ekstraktları hücre kültürlerine ve deney hayvanlarına uygulamıştır. Araştırmacılar yayımladıkları makalelerinde her iki uygulamada da IL-10, IL-1 β , TNF- α ve IL-10 miktarlarının kontrole göre önemli ölçüde arttığını dile getirmişlerdir (Yu ve ark,2009).

Farklı araştırmacıların yer aldığı bir çalışmada ise *A. bisporus*'tan elde edilen α -glukan, hiperkolesterol problemi olan bireylere verilmiş yapılan gözlemlerde bireylerdeki TNF- α üretiminin kontrol grubuna göre %69 oranında azaldığı belirtilirken, IL-1 β ve IL-6 sitokinlerinin miktarlarında değişiklik saptanmazken IL-12 ve IL-10 sitokin miktarlarında azalma tespit edilmiştir (Wolman ve ark,2010).

Tablo 3.Serum sitokin düzeyleri (pg/mL)

Sitokin	1.Gün(kontrol)	15.Gün	29. Gün
TNF- α	26.08 $\pm$ 2.31	18.43 $\pm$ 1.20*	19.91 $\pm$ 1.47*
IFN- γ	112.39 $\pm$ 8.79	89.13 $\pm$ 5.18*	85.17 $\pm$ 4.69*
IL1- β	39.55 $\pm$ 2.13	32.86 $\pm$ 1.89*	30.71 $\pm$ 0.92*
IL-4	TE	TE	TE
IL-6	TE	TE	TE
IL-10	TE	TE	TE
IL-13	TE	TE	TE

TE:Tespit edilmedi, Ortalama $\pm$ standart sapma değerleri verilmiştir. *1. Kontrol grubundan anlamlı olarak farklıdır, $P \leq 0.05$.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ülkemizde ve dünyada en çok tüketilen mantarlardan biri olan *P. ostreatus*'un su ekstraktının tüketiminin sağlıklı yetişkin bireylerin hematolojik, biyokimyasal ve sitokin değerlerine etkisi incelenmiştir.

İnterferonlar üç ana gruba ayrılan sitokin moleküllerini içeren geniş bir ailedir. İnterfere kelimesinin gerçek anlamı, bu sitokin gruplarının viral replikasyona karşı gösterdiği dirençten esinlenilmiştir.

Bu üç interferon grubundan biri olan IFN- γ , adaptif ve doğal immün yanıtta makrofaj aktivasyonunda önemli bir rol oynamakla birlikte viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasına katkıda bulunur (Ernest ve ark.,2015)

Çalışmamızda mantar ekstraktının tüketilmeye başlandıktan sonraki 15. ve 29. gündeki bireylerden alınan kan serumundaki IFN- γ değerinin mantar ekstraktı tüketilmeden önceki değere (kontrol, 1. gün) göre anlamlı bir düşüş gösterdiği belirlenmiştir.

IFN- γ değerinin 29. günde ölçülen miktarının 15. gün ölçümüne göre daha düşük olduğu ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

TNF- α , esas olarak monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenen yaklaşık 212 amino asitten oluşan, üç monomerli glikoprotein yapısına sahip bir sitokindir. TNF- α mononükleer fagositlerin gram negatif hücrelerin dış membranında bulunan lipopolisakkaritler tarafından aktive edilmesiyle sentezlenirler. Sadece gram (-) bakterilere karşı değil diğer bulaşıcı organizmalara karşı verilen immün yanıtta da rol oynamaktadırlar. Otoimmün hastalıklarda inflamasyonun tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde önemli rol oynar. Etkilerini hücre yüzeyindeki TNF- α reseptör 1'e bağlanarak gösterdikten sonra sinyal üç ana yolu izleyerek proses devam eder. İlk ikisi özellikle nükleer faktör kappa κ (NF- κ) ve aktivatör protein-1 ile inflamasyon sürecinde aktifken, üçüncü yol ise apoptozun oluşmasında aktivite gösterir. İnflamatuar hastalıkların seyri sırasında farklı aşamalarda çeşitli hücreler üzerinde farklı etkilere yol açan TNF- α sonuç olarak pleiotropik etki gösterme özelliğine sahip bir sitokindir (Lin ve ark.,2015;Tofiq ve ark,2015). Çalışmamızda mantar ekstraktının 15 günlük tüketimi TNF- α miktarında azalmaya neden olurken, tüketimin 29. güne kadar devam etmesinin kan serumundaki TNF- α miktarında anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

IL-1 β , konağın enfeksiyon ve yaralanmaya karşı savunma tepkisinde önemli bir rol oynayan güçlü bir proinflatuar sitokindir. IL-1 β , interlökin 1 sitokin ailesinin bir üyesidir ve ana kaynağı aktive edilmiş mononükleer fagositler ve monositler olup, TNF- α gibi kaspaz 1 tarafından proteolitik olarak aktif formuna işlenir. IL-1 β Gram (-) bakteriyel enfeksiyon sonrası kan dolaşımında endokrin hormon gibi dolaşır ve görev yapar. [46-47]. Mantar ekstraktın 15 gün boyunca düzenli tüketiminin gönüllü bireylerde kan serumundaki IL-1 β sitokin miktarında azalmaya neden olduğu, 29 gün süresince tüketilmesinin ise 15 günkü veriler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir etkiye neden olmadığı belirlenmiştir.

Enflamasyon, konağı enfeksiyon ve yaralanma gibi çevresel hasarlardan koruyan doğal bir savunma mekanizmasıdır. Enflamasyon aynı zamanda konakçıya zarar veren patojenleri engellemenin yanı sıra, enfekte olmuş veya hasar görmüş dokularda doku onarımı sürecinde de etkili olup homestasisin sağlanmasında etkin rol oynar.

Görüldüğü üzere çalışmadan elde edilen veriler analiz edildiğinde *P. ostreatus* mantarının su ekstraktının düzenli tüketiminin antiinflatuarik bir etki gösterdiğini söyleyebiliriz. İnflamasyonun kan serumundaki biyoindikatörleri olan IFN- γ , TNF- α ve IL-1 β sitokinlerinin üretiminin 15. gün sonunda kontrol gününe (1. gün) nazaran azaldığı görülmektedir (Choi ve ark.,2014; Han ve ark, 2013). Mantar ekstraktının bu antiinflatuar etkiyi içeriklerinde bulunan β -glukan molekülleri aracılığıyla gerçekleştirdiğini diğer araştırmacıların da çalışmamızdakine benzer bulgularla karşılaştırdığımızda teyit edebiliriz (Barnes ve ark,2005; Kickler,1999).

6. SONUÇ

Yapılan literatür taramasına dayanarak bu çalışmanın ele aldığı konuyla ilgili ilk bilimsel rapor oluşunu belirtebiliriz. Daha önce yapılan çalışmalarda test edilen farklı mantar türlerinin veya farklı aktivite yöntemlerinin ve farklı test yöntemlerinin uygulanması nedeniyle herhangi bir karşılaştırma yapılamadığı için sadece sonuçlar verilmiştir. *P. ostreatus* mantar suyu ekstraktının gönüllü sağlıklı bireylerin kan değerlerinde herhangi bir anormal etki göstermemesi, karaciğer ve böbrek değerlerinin normal seviyelerde olması bu mantarın tüketiminin güvenli olduğunu herhangi bir toksik etkiye sebep olmadığını göstermektedir. Yedi farklı sitokin analizinden dört tanesi en düşük standart değerin altında olduğundan spektrofotometrik olarak ölçülememiştir. Ortaya çıkan veriler ışığında *P. ostreatus* su ekstraktının antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu etkinin ortaya çıkması için 15 gün süresince düzenli ekstrakt tüketiminin yeterli olabileceğini belirtebiliriz. Bu analiz sonuçları aynı zamanda mantarların fonksiyonel bir gıda olduğunu ve bağışıklık sistemine katkılarından dolayı hastalıkların önlenmesinde faydalı olabileceğini de kanıtlamaktadır.

7. TEŞEKKÜR

Bu çalışma MAÜ.BAP.22.SHMYO.021 numaralı proje kapsamında Mardin Artuklu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü desteğiyle gerçekleştirilmiştir. Katkılarından dolayı Mardin Artuklu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederiz.



8. KAYNAKÇA

- Aksoy, B. (2013). Derinin doğal bağışıklık sistemi. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm
- Alam, N., Yoon, K. N., Lee, T. S., & Lee, U. Y. (2011). Hypolipidemic activities of dietary *Pleurotus ostreatus* in hypercholesterolemic rats. Mycobiology, 39(1), 45-51.
- Arango Duque, G., & Descoteaux, A. (2014). Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. Frontiers in immunology, 5, 117833.
- Aslan, M. Sağlıklı insanlarda tam kan sayım parametreleri olan ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) yaş, cinsiyet ve kan grubuna göre değişkenliğinin incelenmesi
- Jedinak, A., Dudhgaonkar, S., Wu, Q. L., Simon, J., & Sliva, D. (2011). Anti-inflammatory activity of edible oyster mushroom is mediated through the inhibition of NF- κ B and AP-1 signaling. *Nutrition journal*, 10, 1-10.
- Tanaka, A., Nishimura, M., Sato, Y., Sato, H., & Nishihira, J. (2016). Enhancement of the Th1-phenotype immune system by the intake of Oyster mushroom (Tamogitake) extract in a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(4), 424-430.
- Balkwill, F. (Ed.). (2000). Cytokine molecular biology: a practical approach (Vol. 237). OUP Oxford.
- Bano, Z., & Rajarathnam, S. (1982). *Pleurotus* mushroom as a nutritious food. Tropical mushrooms–Biological Nature and cultivation methods, (Chang ST, Quimio, TH, eds.) The Chinese University press, Hongkong, 363-382.
- Barnes, P. W., McFadden, S. L., Machin, S. J., & Simson, E. (2005). The international consensus group for hematology review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. Laboratory hematology: official publication of the International Society for Laboratory Hematology, 11(2), 83-90.
- Barros, L., Falcão, S., Baptista, P., Freire, C., Vilas-Boas, M., & Ferreira, I. C. (2008). Antioxidant activity of *Agaricus* sp. mushrooms by chemical, biochemical and electrochemical assays. Food chemistry, 111(1), 61-66.

- Barros, L., Ferreira, M. J., Queiros, B., Ferreira, I. C., & Baptista, P. (2007). Total phenols, ascorbic acid, β -carotene and lycopene in Portuguese wild edible mushrooms and their antioxidant activities. *Food chemistry*, 103(2), 413-419.
- Barros, L., Venturini, B. A., Baptista, P., Estevinho, L. M., & Ferreira, I. C. (2008). Chemical composition and biological properties of Portuguese wild mushrooms: a comprehensive study. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(10), 3856-3862.
- Başlar, S., Kula, I., Doğan, Y., Yıldız, D., & Ay, G. (2009). A study of trace element contents in plants growing at Honaz Dagi-Denizli, Turkey.
- Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M, (1998). İnterlökinler. *T Klin Med Sci*, 18, 77-81.
- Güner, İ., Özmen, D., & BAYINDIR, O. (1997). Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17(2), 65-74.
- Bessman, J. D., Gilmer Jr, P. R., & Gardner, F. H. (1983). Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American journal of clinical pathology*, 80(3), 322-326.
- Benedict, R. G., & Brady, L. R. (1972). Antimicrobial activity of mushroom metabolites. *Journal of pharmaceutical sciences*, 61(11), 1820-1822.
- Breene, W. M. (1990). Nutritional and medicinal value of specialty mushrooms. *Journal of food protection*, 53(10), 883-895.
- Carpenter, S. ve Fitzgerald, KA (2018). Sitokinler ve uzun kodlamayan RNA'lar. *Biyolojide Cold Spring Harbor Perspektifleri* , 10 (6), a028589.
- Chang, A. C. (1992). *Genetics and breeding of edible mushrooms*. CRC Press.
- Cheung, L. M., Cheung, P. C., & Ooi, V. E. (2003). Antioxidant activity and total phenolics of edible mushroom extracts. *Food chemistry*, 81(2), 249-255.
- Cunniff, P. A., & Jee, M. H. (1995). *Official methods of analysis of AOAC international* (16th edn). *Trends in Food Science and Technology*, 6(11), 382.
- C.Y. Ho, C.B.S. Lau, C.F. Kim, K.N. Leung, K.P. Fung, T.F. Tse, H.L.C. Helen, M.S.S. Chow, Differential effect of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on cytokine

production by murine lymphocytes in vitro, Int. Immunopharmacol. 4 (2004) 1549-1557. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.021>

Danielson, ME, Dauth, R., Elmasry, NA, Langeslay, RR, Magee, AS ve Will, PM (2010). Ekstreler ve formüle edilmiş ürünlerdeki β -1, 3- β -1, 6-glukan içeriğini ölçmek için enzimatik yöntem (GEM tahlili). Tarım ve gıda kimyası dergisi , 58 (19), 10305-10308.

Demirhan, A., Yesil, O. F., Yildiz, A., & Gul, K. (2007). A research on antimicrobial activity of some macrofungi species. Science and Engineering Journal of Firat University, 19(4), 425-433

D. Gunawardena, L. Bennett, K. Shanmugam, K. King, R. Williams, D. Zabarar, R. Head, L. Ooi, E. Gyengesi, G. Münch, Anti-inflammatory effects of five commercially available mushroom species determined in lipopolysaccharide and interferon- γ activated murine macrophages, Food Chem. 148 (2014) 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.10.015>.

Diez, V. A., & Alvarez, A. (2001). Compositional and nutritional studies on two wild edible mushrooms from northwest Spain. Food chemistry, 75(4), 417-422.

Dülger, B., Şen, F., & Gücin, F. (1999). *Russula delica* Fr. makrofungusunun antimikrobiyal aktivitesi. Turkish Journal of Biology, 23(1), 127-133.

Donahue, R. E., Yang, Y. C., & Clark, S. C. (1990). Human P40 T-cell growth factor (interleukin-9) supports erythroid colony formation.

E.K. Mandal, K. Maity, S. Maity, S.K. Gantait, S. Maiti, T.K. Maiti, S.R. Sikdar, S.S. Islam, Structural characterization of an immunoenhancing cytotoxic heteroglycan isolated from an edible mushroom *Calocybe indica* var. APK2, Carbohydr. Res. 346 (2011) 2237-2243. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.07.009>

Ernest CB, Interferons. In: Mendelsohn J, Gray JW, Howley PM, Israel MA, Thompson CB, eds. The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition), W.B. Saunders, Elsevier Inc. 2015, 739-752.e7

E.S.S. Tan, T.K. Leo, C.K. Tan, Effect of tiger milk mushroom (*Lignosus rhinocerus*) supplementation on respiratory health, immunity and antioxidant status: an open-label prospective study, Sci. Rep. 11 (11781) (2021) <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91256-6>.

- 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.
- Ferreira, I. C., Barros, L., & Abreu, R. (2009). Antioxidants in wild mushrooms. *Current Medicinal Chemistry*, 16(12), 1543-1560.
- G.J. Huang, S.S. Huang, S.S. Lin, Y.Y. Shao, C.C. Chen, W.C. Hou, Y.H. Kou, Analgesic effects and the mechanisms of anti-inflammation of ergostatrien-3 β -ol from *Antrodia camphorata* submerged whole broth in mice, *J. Agric. Food Chem.* 58 (2010) 7445-52. <https://doi.org/10.1021/jf1013764>
- Gücin, F., Tamer, A.Ü., (1997). Mikolojiye Giriş, Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Ders Notları No: 1, Bursa.78
- Gregori, A., Švagelj, M., & Pohleven, J. (2007). Cultivation techniques and medicinal properties of *Pleurotus* spp. *Food Technology and Biotechnology*, 45(3), 238-249.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA
- Hayes, W. A., & Haddad, N. (1976). The food value of the cultivated mushroom and its importance to the mushroom industry
- Hirano, R., Sasamoto, W., Matsumoto, A., Itakura, H., Igarashi, O., & Kondo, K. (2001). Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 47(5), 357-362.
- Holdsworth, S. R., & Gan, P. Y. (2015). Cytokines: names and numbers you should care about. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 10(12), 2243-2254.
- Iwalokun, B. A., Usen, U. A., Otunba, A. A., & Olukoya, D. K. (2007). Comparative phytochemical evaluation, antimicrobial and antioxidant properties of *Pleurotus ostreatus*. *African Journal of Biotechnology*, 6(15).
- Jayakumar, T., Thomas, P. A., Sheu, J. R., & Geraldine, P. (2011). In-vitro and in-vivo antioxidant effects of the oyster mushroom *Pleurotus ostreatus*. *Food research international*, 44(4), 851-861

- Jedinak, A., & Sliva, D. (2008). *Pleurotus ostreatus* inhibits proliferation of human breast and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. *International journal of oncology*, 33(6), 1307-1313
- Jedinak, A., Dudhgaonkar, S., Wu, Q. L., Simon, J., & Sliva, D. (2011). Anti-inflammatory activity of edible oyster mushroom is mediated through the inhibition of NF- κ B and AP-1 signaling. *Nutrition journal*, 10, 1-10.
- J.J. Volman, R.P. Mensink, L.J. van Griensven, J. Plat, Effects of alpha-glucans from *Agaricus bisporus* on ex vivo cytokine production by LPS and PHA-stimulated PBMCs; a placebo-controlled study in slightly hypercholesterolemic subjects, *Eur. J. Clin. Nutr.* 64 (2010) 720-726. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.32>
- Kalač, P. (2009). Chemical composition and nutritional value of European species of wild growing mushrooms: A review. *Food chemistry*, 113(1), 9-16.
- Kalač, P. (2013). A review of chemical composition and nutritional value of wild-growing and cultivated mushrooms. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(2), 209-218.
- KARADENİZ, E., 2007. Yüksek sıcaklığa dayanıklı *Ganoderma lucidum* monokaryon misel üretimi ve *Ganoderma* sp.'nin Türkiye izolatlarında RFLP kalıplarının araştırılması. Ç. Ü. Fen Edebiyat Fakültesi, Adana, yüksek lisans tezi, 70s.
- Kickler, TS (1999). Klinik analizörler. Otomatik hücre sayımındaki gelişmeler. *Analitik kimya*, 71 (12), 363-365.
- Kong, W. S. (2004). Descriptions of commercially important *Pleurotus* species. Oyster mushroom cultivation. Part II. Oyster mushrooms. Seoul: Heineart Incorporation, 52(5), 54-61. <http://www.fungifun.org/mushworld/OysterMushroom-Cultivation/mushroom-growers-handbook-1-mushworld-comchapter-4.pdf>
- Kozarski, M., Klaus, A., Niksic, M., Jakovljevic, D., Helsper, J. P., & Van Griensven, L. J. (2011). Antioxidative and immunomodulating activities of polysaccharide extracts of the medicinal mushrooms *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, *Ganoderma lucidum* and *Phellinus linteus*. *Food chemistry*, 129(4), 1667-1675
- Kupka, J., Anke, T., Oberwinkler, F., Schramm, G. ve Steglich, W. (1979). BASIDIOMYCETES'TEN ANTİBİYOTİKLER. VII) CRINIPPELLIN,

BASIDIOMYCETOUS FUNGUS CRINIPELLIS STIPITARIA (FR.) PAT'TAN
YENİ BİR ANTİBİYOTİK. Antibiyotik Dergisi , 32 (2), 130-135.

- Lindequist, U., & Teuscher, E. (1990). G. and Narbe. "Neue Wirkstoffe aus Basidiomyceten". Z Phytother, 11-26
- Lindequist, U., Niedermeyer, T. H., & Jülich, W. D. (2005). The pharmacological potential of mushrooms. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2, 285-299.
- Liu, L. Y., Chen, H., Liu, C., Wang, H. Q., Kang, J., Li, Y., & Chen, R. Y. (2014). Triterpenoids of *Ganoderma theaecolum* and their hepatoprotective activities. Fitoterapia, 98, 254-259
- Longvah, T., & Deosthale, Y. G. (1998). Compositional and nutritional studies on edible wild mushroom from northeast India. Food chemistry, 63(3), 331-334.
- Maity K., Kar E., Mandal, S. Maity, S.K. Gantait, D. Das, S. Maiti, T.K. Maiti, Sikdar, S. R., Islam, S. S. 2011. Structural characterization and study of immunoenhancing and antioxidant property of a novel polysaccharide isolated from the aqueous extract of a somatic hybrid mushroom of *Pleurotus florida* and *Calocybe indica* variety APK2, International Journal of Biological Macromolecules, 48, 304–310.
- Maity S., Bhunia, S.K., Sen, I. K., Mandal, E. K., Maity K., Behera, B., Maiti T. K., Mallick, P., Sikdar, S. R., Islam S. S. 2013. "A heteropolysaccharide from an edible hybrid mushroom pfl 1p: structural and immunostimulating studies", Carbohydrate Research, 374, 89–95.
- Mandal, E. K., Maity, K., Maity, S., Gantait, S. K., Maiti, S., Maiti, T. K., Sikdar, S. R., Islam, S. S. 2011. "Structural characterization of an immunoenhancing cytotoxic heteroglycan isolated from an edible mushroom *Calocybe indica* var. APK2", Carbohydrate Research, 346, 2237–2243.
- Manzi, P., Gambelli, L., Marconi, S., Vivanti, V., & Pizzoferrato, L. (1999). Nutrients in edible mushrooms: an inter-species comparative study. Food chemistry, 65(4), 477-482.
- Manzi, P., Aguzzi, A., & Pizzoferrato, L. (2001). Nutritional value of mushrooms widely consumed in Italy. Food chemistry, 73(3), 321-325.

- Mattila, P., Könkö, K., Eurola, M., Pihlava, J. M., Astola, J., Vahteristo, L., ... & Piironen, V. (2001). Contents of vitamins, mineral elements, and some phenolic compounds in cultivated mushrooms. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(5), 2343-2348.
- Mau, J. L., Chao, G. R., & Wu, K. T. (2001). Antioxidant properties of methanolic extracts from several ear mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11), 5461-5467.
- Mayakrishnan, V., Abdullah, N., Abidin, M. H. Z., Fadzil, N. H. M., Johari, N. M. K., Aminudin, N., & Abidin, N. Z. (2013). Investigation of the antioxidative potential of various solvent fractions from fruiting bodies of *Schizophyllum commune* (Fr.) mushrooms and characterization of phytoconstituents. *Journal of Agricultural Science*, 5(6), 58-68.
- Mayer G, 2016. İMMÜNOLOJİ- BÖLÜM ONÜÇ SİTOKİNLER VE İMMÜNOREGÜLASYON. *Microbiology and Immunology Online*. Erişim Tarihi, 2 Nisan 2022. Erişim Adresi, <https://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.htm>
- Mazza, J. (Ed.). (2002). *Klinik hematoloji el kitabı* . Lippincott Williams ve Wilkins.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776.
- Nile, S. H., & Park SeWon, P. S. (2014). Total, soluble, and insoluble dietary fibre contents of wild growing edible mushrooms
- N. Kioukia-Fougia, N. Georgiadis, K. Tsarouhas, F. Vasilaki, P. Fragiadaki, E. Meimeti, C. Tsitsimpikou, Synthetic and Natural Nutritional Supplements: Health "Allies" or Risks to Public Health? *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 10 (2017) 72-85. <https://doi.org/10.2174/1872213X10666160923163700>

- Noelle, R. J., & Nowak, E. C. (2010). Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nature Reviews Immunology*, 10(10), 683-687.
- O’Gorman, A., Barry-Ryan, C., & Frias, J. M. (2012). Evaluation and identification of markers of damage in mushrooms (*Agaricus bisporus*) postharvest using a GC/MS metabolic profiling approach. *Metabolomics*, 8, 120-132.
- O. Taofiq, A. Martins, M.F. Barreiro, I.C.F.R. Ferreira, Anti-inflammatory potential of mushroom extracts and isolated metabolites, *Trends Food Sci. Technol.* 50 (2016) 193-210. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.02.005>.
- ÖZORAN, K., TULEK, N., & DÜZGÜN, N. (1994). Romatoid Artrit (Ra) Ve Sitokinler: İnterlökin-1 (Il-1), İnterlökin-6 (Il-6), Tümör Nekrozis Faktör Alfa (Tnf-A) Ve İnterferon Gama (Ifn-Y). *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 47(3), 495-504.
- Özsan M, 2022. Deneysel akrilamid toksikasyonu oluşturulan ratlarda nigella sativa’nın antioksidan sistem ve bazı sitokin düzeyleri üzerine koruyucu etkinliği, Doktora Tezi, Konya.
- Özyürek, M., Bener, M., Güçlü, K., & Apak, R. (2014). Antioxidant/antiradical properties of microwave-assisted extracts of three wild edible mushrooms. *Food chemistry*, 157, 323-331
- Pamir, M. H. (1985). *Fermantasyon mikrobiyolojisi*. AÜ Ziraat Fakültesi Yayınları.
- Paksoy, M., Türkmen, Ö., & Seymen, M. (2008). Değişen humik asit dozlarının kültür mantarlarında (*Agaricus bisporus* (Lange) Sing.) verim ve bazı karpofor özelliklerine etkileri. VIII Yemeklik Mantar Kongresi, 15-17.
- Plat, J., Volman, J., Mensink, R. P., & van Griensven, L. (2010). Effects of α -glucans from on cytokine production by LPS and PHA stimulated PBMCs; a placebo-controlled study in slightly hypercholesterolemic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, (a), n-an.
- Rathee, S., Rathee, D., Rathee, D., Kumar, V., & Rathee, P. (2012). Mushrooms as therapeutic agents. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22, 459-474.

- Ribeiro, B., de Pinho, P. G., Andrade, P. B., Baptista, P., & Valentão, P. (2009). Fatty acid composition of wild edible mushrooms species: A comparative study. *Microchemical Journal*, 93(1), 29-35.
- Sabat, R., Grütz, G., Warszawska, K., Kirsch, S., Witte, E., Wolk, K. ve Geginat, J. (2010). İnterlökin-10'un biyolojisi. *Sitokin ve büyüme faktörü incelemeleri* , 21 (5), 331-344
- Sachdeva, N.,& Asthana, D. (2007). Cytokine quantitation: technologies and applications. *Front Biosci*, 12, 4682-4695.
- Saçu, D. (2008). Deneysel olarak fibrosarkoma yıkım ratların serumlarında interlökin-6 ve tümör nekroz faktörünün alfa düzeyinde belirlenmesi (Doktora tezi, Adnan Menderes Üniversitesi).
- Sarıkürkçü, C., Karşı Semiz, D., Solak, M. H., & Harmandar, M. (2004). Muğla Yöresi Yenilebilir Mantar Ekstraktlarının Antioksidant Aktivitelerinin Belirlenmesi. *Türkiye*, 8, 26-28.
- Sari, M., Prange, A., Lelley, J. I., & Hambitzer, R. (2017). Screening of beta-glucan contents in commercially cultivated and wild growing mushrooms. *Food Chemistry*, 216, 45-51.
- S.C. Jengo, S.R. Koyyalamudi, G. Pang, Dietary intake of *Agaricus bisporus* white button mushroom accelerates salivary immunoglobulin A secretion in healthy volunteers, *Nutr.* 28 (2012) 527-531. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.005>
- Sessions, V. A., Lovegrove, J. A., Dean, T. S., Williams, C. M., Sanders, T. A. B., Macdonald, I. A., ... & Saltmarch, M. (1998). Functional foods-the consumer, the product and the evidence.
- Shouval, DS, Ouahed, J., Biswas, A., Goettel, JA, Horwitz, BH, Klein, C., ... ve Snapper, SB (2014). İnterlökin 10 reseptör sinyali: farelerde ve insanlarda bağırsak mukozal homeostazisinin ana düzenleyicisi. *İmmünolojideki ilerlemeler* , 122 , 177-210.
- S.M: Elhusseiny, T.S. El-Mahdy, N.S. Elleboudy, M.M.S. Farag, K.M. Aboshanab, M.A. Yassien, Immunomodulatory activity of extracts from five edible basidiomycetes

mushrooms in Wistar albino rats, Sci. Rep. 12 (12423) (2022) <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16349-2>.

Srinivasan, L., Harris, M. C., & Kilpatrick, L. E. (2017). Cytokines and inflammatory response in the fetus and neonate. In *Fetal and neonatal physiology* (pp. 1241-1254). Elsevier

Stamets, P. (2011). *Growing gourmet and medicinal mushrooms*. Ten speed press.

Sun, Y., & Liu, J. (2009). Purification, structure and immunobiological activity of a water-soluble polysaccharide from the fruiting body of *Pleurotus ostreatus*. *Bioresource Technology*, 100(2), 983-986.

S. Yu, V. Weaver, K. Martin, M.T. Cantorna, The effects of whole mushrooms during inflammation, *BMC Immunol.* 10 (2009) <https://doi.org/10.1186/1471-2172-10-12>.

S. Zhu, R. Shi, V. Li, J. Wang, R. Zhang, A. Tempier, J. He, J. Kong, J.F. Wang, X.M. Li, Quetiapine Attenuates Glial Activation and Proinflammatory Cytokines in APP/PS1 Transgenic Mice via Inhibition of Nuclear Factor- κ B Pathway, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18 (2015) <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu022>.

Tanaka, A., Nishimura, M., Sato, Y., Sato, H., & Nishihira, J. (2016). Enhancement of the Th1-phenotype immune system by the intake of Oyster mushroom (Tamogitake) extract in a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(4), 424-430.

Tanker, N., Koyuncu, M., & Çoşkun, M. (1998). *Farmasötik Botanik*, Ankara Üniv. Ecz. Fak. Yay, (78), 340.

Thatoi, H., & Singdevsachan, S. K. (2014). Diversity, nutritional composition and medicinal potential of Indian mushrooms: A review. *African journal of biotechnology*,

Tsai, T, Kuehn, S, Tsiampalis, N., Vu, M. K., Kakkassery, V., Stute, G., Dick, H, B., Joachim, S, C. 2018. "Anti- inflammatory cytokine and angiogenic factors levels in vitreous samples of diabetic retinopathy patients", *Plos One*, 13 (3).

Tuzen, M., Sesli, E., & Soylak, M. (2007). Trace element levels of mushroom species from East Black Sea region of Turkey. *Food Control*, 18(7), 806-810.

- Türkoğlu, A., Gezer, K., (2006). Buldan yöresi makrofungusları, buldansempozyumu.pau.edu.tr.
- Uzun, Y., Genccelep, H., Kaya, A., & Akcay, M. E. (2011). The mineral contents of some wild edible mushrooms
- Vamanu, E. (2012). In vitro antimicrobial and antioxidant activities of ethanolic extract of lyophilized mycelium of *Pleurotus ostreatus* PQMZ91109. *Molecules*, 17(4), 3653-3671.
- Vetter, J. (2007). Chitin content of cultivated mushrooms *Agaricus bisporus*, *Pleurotus ostreatus* and *Lentinula edodes*. *Food Chemistry*, 102(1), 6-9.
- Vitkovic, L., Bockaert, J., & Jacque, C. (2000). “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain?. *Journal of neurochemistry*, 74(2), 457-471.
- Zaidman, BZ, Yassin, M., Mahajna, J. ve Wasser, SP (2005). Kanser terapötikleri olarak moleküler hedeflerin tıbbi mantar modülatörleri. *Uygulamalı Mikrobiyoloji ve Biyoteknoloji* , 67 , 453-468.
- Zhang, M., Cui, S. W., Cheung, P. C., & Wang, Q. (2007). Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends in Food Science & Technology*, 18(1), 4-19.
- Zhu, L., Tang, Q., Zhou, S., Liu, Y., Zhang, Z., Gao, X., Wang, S., Wang Z. 2015. “Isolation and purification of a polysaccharide from the caterpillar medicinal mushroom *Cordyceps militaris* (Ascomycetes) fruit bodies and its immunomodulation of RAW 264.7 macrophages”, *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 16, 247–257.
- Wasser, S. J. A. M. B. (2002). Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Applied microbiology and biotechnology*, 60, 258-274.
- Wolff, E. R. S., Wisbeck, E., Silveira, M. L. L., Gern, R. M. M., Pinho, M. S. L., & Furlan, S. A. (2008). Antimicrobial and antineoplastic activity of *Pleurotus ostreatus*. *Applied biochemistry and biotechnology*, 151(2), 402-412.

- Wu, G. H., Hu, T., Huang, Z. L., & Jiang, J. G. (2013). Characterization of water and alkali-soluble polysaccharides from *Pleurotus tuber-regium* sclerotia. *Carbohydrate polymers*, 96(1), 284-290
- Xia, F., Fan, J., Zhu, M., & Tong, H. (2011). Antioxidant effects of a water-soluble proteoglycan isolated from the fruiting bodies of *Pleurotus ostreatus*. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 42(3), 402-407.

