



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

METALURJİ VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

***Volvopluteus gloiocephalus*' un ANTİKANSER VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Dilek BÜLBÜL

**Danışman
Doç. Dr. Aşlı GİRAY**

**ALANYA
2025**

T.C
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Volvopluteus gloiocephalus' un ANTİKANSER VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Dilek Bülbül

Anabilim Dalı: Metalurji ve Malzeme Mühendisliği

Program Adı: Nanobilim ve Nanomühendislik

Danışman

Doç. Dr. Ash Giray

ALANYA

(2025)

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Dilek Bülbül'ün “*Volvopluteus gloiocephalus*’ un ANTİKANSER VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı tezi 26/12/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

	Unvanı-Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Doç. Dr. Aslı GİRAY	
Üye :	Prof. Dr. Hasan AKGÜL	
Üye :	Dr. Öğr. Üyesi Ercan ŞENER	

.... Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Kemal VATANSEVER

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilemeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Dilek BÜLBÜL

TEŞEKKÜR SAYFASI

Araştırma sürecinde beni sürekli motive eden, yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda rehberlik ederek yoluma ışık tutan danışman hocam Doç. Dr. Aslı GİRAY' a, tüm süreç boyunca desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Hasan Akgül' e, her konuda yol gösterip, yanımda olan değerli babam Matematik öğretmeni Zihni BÜLBÜL'e, beni hep cesaretlendirip güç veren kıymetli annem Emel BÜLBÜL' e ve fikirleriyle ufkumu aydınlatan, motivasyonu ile destek olan kıymetli kardeşim Erhan BÜLBÜL' e kısacası canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Volvopluteus gloiocephalus' un ANTİKANSER VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dilek BÜLBÜL

Metalurji ve Malzeme Anabilim Dalı

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Aralık, 2025 (84 Sayfa)

Bu tez çalışmasında, *Volvopluteus gloiocephalus* mantarına ait etanolik, metanolik ve sulu ekstraktların farklı kanser hücre hatları [A549 (akciğer), HepG2 (karaciğer), HT-29 (kolon), MCF7 ve MDA-MB-453 (meme), NIH-OVCAR-3 ve SKOV-3 (over), U87-MG (beyin)] ile sağlıklı hücreler [ARPE-19 (retina) ve HaCaT (deri)] üzerindeki sitotoksik ve mitokondriyal etkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular, ekstraktların biyolojik etkinliğinin hücre tipine, çözücü polaritesine ve doza bağlı olarak değiştiğini göstermiştir. Etanolik ekstrakt özellikle akciğer, kolon, over ve beyin kanseri hücrelerinde güçlü antiproliferatif etki sergilerken; metanolik ekstrakt akciğer, karaciğer ve beyin hücrelerinde daha seçici bir baskılama oluşturmuştur. Sulu ekstrakt genel olarak dengeli bir profil sunmuş, ancak kolon ve bazı over hücrelerinde belirgin sitotoksik etki göstermiştir.

JC-1 analizleri, bazı hücre hatlarında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili hücre ölüm mekanizmalarının aktive olduğunu, bazı hücrelerde ise sitotoksik etkinin mitokondriyal bütünlük korunmasına rağmen gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Sağlıklı retina ve deri hücrelerinde belirgin toksisite gözlenmemesi, özellikle sulu ve metanolik fraksiyonların hücre dostu bir profil sergilediğini göstermiştir.

Sonuç olarak, *V. gloiocephalus*'un antikanser etkilerinin çözücü türüne ve hücre kökenine bağlı olarak değiştiği; etanolik ekstraktın güçlü, metanolik ekstraktın seçici ve sulu ekstraktın güvenli biyolojik profili ile bu türün ileri mekanistik ve in vivo çalışmalar için umut verici bir doğal kaynak olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Volvopluteus gloiocephalus*, Antioksidan, Antikanser, Makromantar.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTICANCER AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF *Volvopluteus gloiocephalus*

Dilek BÜLBÜL

Department of Metallurgical And Materials Engineering
Graduate School of Alanya Alaaddin Keykubat University

December, 2025

In this thesis study, the cytotoxic and mitochondrial effects of ethanolic, methanolic, and aqueous extracts of the mushroom *Volvopluteus gloiocephalus* on different cancer cell lines [A549 (lung), HepG2 (liver), HT-29 (colon), MCF7 and MDA-MB-453 (breast), NIH-OVCAR-3 and SKOV-3 (ovary), U87-MG (brain)] and healthy cells [ARPE-19 (retina) and HaCaT (skin)] were evaluated.

The findings showed that the biological activity of the extracts varied depending on the cell type, solvent polarity, and dose. The ethanolic extract exhibited a strong antiproliferative effect, particularly in lung, colon, ovarian, and brain cancer cells; while the methanolic extract produced more selective suppression in lung, liver, and brain cells. The aqueous extract generally presented a balanced profile, but showed a marked cytotoxic effect in colon and some ovarian cells.

JC-1 analyses revealed that cell death mechanisms associated with mitochondrial dysfunction were activated in some cell lines, while in others, the cytotoxic effect occurred despite the preservation of mitochondrial integrity. The absence of significant toxicity in healthy retinal and skin cells indicated that the aqueous and methanolic fractions, in particular, exhibited a cell-friendly profile.

In conclusion, it was determined that the anticancer effects of *V. gloiocephalus* vary depending on the type of solvent and cell origin; the ethanolic extract has a potent biological profile, the methanolic extract is selective, and the aqueous extract is safe, indicating that this species is a promising natural resource for further mechanistic and in vivo studies.

Keywords: *Volvopluteus gloiocephalus*, Antioxidant, Anticancer, Macrofungi.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	ii
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR.....	3
2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	3
2.2. Antioksidanlar ve Etki Mekanizmaları	6
2.2.1. Kaynaklarına göre antioksidanlar.....	6
2.2.2. Etki mekanizmasına göre antioksidanlar.....	8
2.3. Oksidatif Stresin Kanseri Gelişimi Üzerindeki Rolü.....	9
2.4. Hücre Döngüsü ve Apoptoz.....	11
2.5. Mitokondriyal Membran Potansiyeli ve Kanseri İlişkisi	13
2.6. Makromantarların Biyokimyasal İçeriği ve Besin Değeri	13
2.7. Mantar Kaynaklı Biyoaktif Bileşikler ve Kanseri İlişkisi.....	15
2.7.1. Polisakkaritler.....	15
2.7.2. Fenolik bileşikler ve flavonoidler	16
2.7.3. Terpenoidler ve steroller	16
2.7.4. Lektinler ve peptitler	16
2.7.5. Alkaloidler.....	16

2.8. Farklı Kanser Hücre Hatlarında Makromantar Kaynaklı Antioksidan ve Antikanser Etkiler.....	17
2.8.1. Meme kanseri hücre hatlarında antioksidan etkiler.....	17
2.8.2. Kolorektal ve gastrointestinal kanser hücre hatlarında antioksidan etkiler.....	17
2.8.3. Akciğer kanseri hücre hatlarında antioksidan etkiler.....	18
2.8.4. Serviks kanseri hücre hatlarında antioksidan etkiler.....	18
2.8.5. Diğer solid tümör hücre hatlarında antioksidan etkiler.....	18
2.9. Mantar Ekstraktlarının Farmasötik ve Biyoteknolojik Uygulamaları	19
2.10. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i> Türünün Genel Özellikleri.....	20
2.10.1. Taksonomik sınıflandırma ve sistematik konum	20
2.10.2. Morfolojik özellikleri	21
2.10.3. Ekolojik özellikleri ve yayılış alanı.....	23
2.10.4. Kimyasal içerik ve biyolojik önemi	24
2.11. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i> Üzerine Yapılmış Bilimsel Çalışmalar.....	25
2.11.1. Antioksidan aktiviteye yönelik bulgular	26
2.11.2. Antikanser aktiviteye yönelik bulgular	27
2.11.3. Oksidatif stresin modülasyonu	27
2.11.4. Mitokondriyal apoptozun indüklenmesi.....	28
2.11.5. Hücre döngüsünün baskılanması.....	29
2.11.6. Proliferasyon ve metastazla ilişkili sinyal yollarının düzenlenmesi	29
2.11.7. İmmünomodülasyon ve tümör mikroçevresine etkiler	29
2.12. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i> 'un Farklı Kanser Hücrelerinde Sitotoksik Etkileri...	30
2.12.1. MCF-7 meme kanseri hücreleri.....	30
2.12.2. A549 akciğer kanseri hücreleri	30
2.12.3. HeLa serviks kanseri hücreleri.....	31
2.12.4. HT-29 kolorektal kanser hücreleri	31
2.13. Genel Değerlendirme.....	31
3. YÖNTEM	32
3.1. Materyal ve Metod.....	32

3.2. Çalışma Alanının Belirlenmesi	32
3.3. Deneme Deseni ve Örnekleme Yöntemi	32
3.3 Arazi Çalışmaları	33
3.4. Laboratuar Çalışmaları	33
3.4.1. Makromantar örneklerinin teşhisi	33
3.4.2. Makromantarların total antoksidan (TAS) ve total oksidan (TOS) aktivite tayini	34
3.5. Antikanser Özelliklerin Belirlenmesi	34
3.6. Çalışmada Kullanılan Hücre Hatları	35
3.7. Hücre Hatlarının Kültürü ve Pasajı	36
3.8. Mantar Ekstraktlarının Kanser ve Sağlıklı Hücreler Üzerinde IC ₅₀ Dozlarının Belirlenmesi	36
3.9. Tali Image Based Sitometre Mitokondrial Membran Probe Boyama	37
3.10. Işık ve Floresan Mikroskobu	37
4. BULGULAR	39
4.1. A549, Adenokarsinomik Akciğer Kanseri Hücre Serisi Antikanser Aktivitesi	39
4.2. HepG2 İnsan Karaciğer (hepatocellular) Karsinoma Antikanser Aktivitesi	42
4.3. HT-29 Kolon Kanseri (adenokarsinoma) Antikanser Aktivitesi	44
4.4. MDA-MB-453 (meme karsinoma, metastatik, triple negative) Antikanser Aktivitesi	47
4.5. MCF7 (Meme tümörü, ductal karsinoma, hormon pozitif) Antikanser Aktivitesi ..	49
4.6. NIH-OVCAR-3 Ovarium CA (adenocarsinoma, progresif, çoklu ilaç dirençli) Antikanser Aktivitesi	52
4.7. SKOV-3 Ovarian Karsinoma (metastatik) Antikanser Aktivitesi	55
4.8. U87-MG Glioblastoma Multiforme (grade 4 beyin tümörü) Antikanser Aktivitesi ..	57
4.9. ARPE19 İnsan Göz Sağlıklı Retinal Pigment Epitel Hücresi Antikanser Aktivitesi	60
4.10. HaCaT İnsan Sağlıklı Deri Keratinosit Hücre Serisi Antikanser Aktivitesi	63
4.11. Total Antoksidan (TAS) ve Total Oksidan (TOS) Aktivitesi	66
4.11.1 Total antoksidan (TAS) aktivitesi	66
4.11.2. Total oksidan (TOS) aktivitesi	67
5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	68

6. KAYNAKLAR.....	76
7. ÖZGEÇMİŞ	



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Seçili makromantar türlerinin temel besin içeriği	14
Tablo 2.2. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i> 'un taksonomik özellikleri	20
Tablo 2.3. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i> 'un morfolojik özellikleri	22
Tablo 2.4. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i> 'un ekolojik özellikleri	24
Tablo 2.5. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i> 'un ekolojik özellikleri	25
Tablo 2.6. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i> 'un bileşik özellikleri	25
Tablo 4.1. A549 akciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....	41
Tablo 4.2. A549 akciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....	41
Tablo 4.3. HepG2 karaciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)	43
Tablo 4.4. HepG2 karaciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....	43
Tablo 4.5. HT-29 kolon kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....	46
Tablo 4.6. HT-29 kolon kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan	

TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....46

Tablo 4.7. MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....49

Tablo 4.8. MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....49

Tablo 4.9. MCF7 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....51

Tablo 4.10. MCF7 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....52

Tablo 4.11 NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....54

Tablo 4.12. NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....54

Tablo 4.13. SKOV-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....56

Tablo 4.14. SKOV-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....	57
Tablo 4.15. U87-MG beyin tümörü hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....	59
Tablo 4.16. U87-MG beyin tümörü hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....	59
Tablo 4.17. ARPE19 hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....	62
Tablo 4.18. ARPE19 hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....	62
Tablo 4.19. HaCaT hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6).....	65
Tablo 4.20. HaCaT hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri.....	65
Tablo 4.21. TAS referans değerleri.....	66

Tablo 5.1. Mantarın 6 farklı kanser hücreleri üzerinde antioksidan aktivite gösteren türler (+), antioksidan aktivite göstermeyenler ise (-) işareti ile gösterilmiştir.....75



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Reaktif oksijen türleri (ROS).....	3
Şekil 2.2. Reaktif nitrojen türleri (RNS)	4
Şekil 2.3. Oksidatif denge	5
Şekil 2.4. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i>	21
Şekil 2.5. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i>	22
Şekil 2.6. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i>	22
Şekil 2.7. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i>	23
Şekil 2.8. <i>Volvopluteus gloiocephalus</i>	26
Şekil 4.1. A549 akciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi	40
Şekil 4.2. A549 akciğer kanseri hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	40
Şekil 4.3. HepG2 karaciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	42
Şekil 4.4. HepG2 karaciğer kanseri hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	42
Şekil 4.5. HT-29 kolon kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	45
Şekil 4.6. HT-29 kolon kanseri hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	45
Şekil 4.7. MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	48
Şekil 4.8. MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	48
Şekil 4.9. MCF7 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize	

örneğin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	50
Şekil 4.10. MCF7 meme kanseri hücre serisinde 300 µg ml ⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	51
Şekil 4.11. NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	53
Şekil 4.12. NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde 300 µg ml ⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	53
Şekil 4.13. SKOV-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	55
Şekil 4.14. SKOV-3 over kanseri hücre serisinde 300 µg ml ⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	56
Şekil 4.15. U87-MG beyin tümörü hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	58
Şekil 4.16. U87-MG beyin tümörü hücre serisinde 300 µg ml ⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	58
Şekil 4.17. ARPE19 hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	61
Şekil 4.18. ARPE19 hücre serisinde 300 µg ml ⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	61
Şekil 4.19. HaCaT hücre serisinde 0-1000 µg ml ⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi.....	64
Şekil 4.20. HaCaT hücre serisinde 300 µg ml ⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simgeler

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
$\Delta\Psi_m$	Mitokondriyal membran potansiyeli (delta psi m)
g	Gram
h	Saat
kg	Kilogram
L	Litre
m	Metre
mg	Miligram
mg/mL	Miligram/mililitre
min	Dakika
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
μ g	Mikrogram
μ g/mL	Mikrogram/mililitre
μ L	Mikrolitre
μ M	Mikromolar
nm	Nanometre
pH	Hidrojen potansiyeli

Kısaltmalar

A549	İnsan akciğer adenokarsinom hücre hattı
ABTS	2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
ANOVA	Analysis of Variance (Varyans analizi)
ATP	Adenozin trifosfat
BSA	Bovine Serum Albumin
CUPRAC	Cupric Reducing Antioxidant Capacity
DAPI	4',6-Diamidino-2-fenilindol
DCFH-DA	2',7'-Diklorodihidroflüorescein diasetat

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
EtOH	Etanol
FBS	Fetal Bovine Serum (Fetal sığır serumu)
FITC	Fluorescein isothiocyanate
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
GAE	Gallic Acid Equivalent (Gallik asit eşdeğeri)
H1299	İnsan non-small cell lung cancer hücre hattı (p53 negatif)
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HT-29	İnsan kolon adenokarsinom hücre hattı
IC ₅₀	Yarı maksimum inhibitör konsantrasyon
JC-1	Mitokondriyal membran potansiyeli probu
LDH	Laktat dehidrogenaz
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MCF-7	İnsan meme kanseri hücre hattı
MeOH	Metanol
MMP	Mitochondrial Membrane Potential
MTT	3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NaCl	Sodyum klorür
NF-κB	Nuclear Factor kappa B
ORAC	Oxygen Radical Absorbance Capacity
PBS	Phosphate Buffered Saline
PC3	İnsan prostat kanseri hücre hattı
PI	Propidyum iyodür
RNA	Ribonükleik asit
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
RPMI- 1640	Roswell Park Memorial Institute Medium
SD	Standard Deviation

SEM	Standard Error of Mean
SOD	Süperoksit dismutaz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TFC	Total Flavonoid Content
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü alfa
TPC	Total Phenolic Content
UV-Vis	Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrofotometresi
<i>V. gloiocephalus</i>	<i>Volvopluteus gloiocephalus</i>
WHO	World Health Organization



1. GİRİŞ

Canlıların sağlıklı bir şekilde yaşamlarını sürdürebilmeleri, hücrelerde gerçekleşen biyokimyasal olayların dengeli biçimde ilerlemesine bağlıdır. Hücreler enerji üretirken, bu süreçlerin bir yan ürünü olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ile reaktif azot türleri (RNS) ortaya çıkar. Bu moleküller belirli seviyelerdeyken hücre içi iletişimde, savunma yanıtlarının düzenlenmesinde ve metabolik dengenin korunmasında görev alır. Fakat bu türlerin üretimi hücrenin antioksidan kapasitesini aştığında oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stresin artması; DNA yapısında bozulmalara, lipidlerin oksitlenmesine ve proteinlerin işlev kaybına yol açarak kanser sürecini tetikleyen önemli bir faktör hâline gelir (Klaunig, 2018).

Hücredeki oksidatif yük yükseldiğinde, onarım mekanizmaları bu hasarı gidermekte zorlanmaya başlar ve bu durum mutasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Mutasyon birikimi zamanla hücre döngüsünün kontrol dışına çıkmasına ve tümör gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu nedenle son yıllarda doğal antioksidan kaynaklarına olan ilgi belirgin şekilde artmıştır. Antioksidan özellik gösteren bileşikler serbest radikalleri etkisiz hâle getirerek hücreleri olası hasarlardan korur. Fenolik bileşikler, flavonoidler ve bitkisel ya da mikrobiyal kaynaklı diğer bazı moleküllerin güçlü antioksidan etkiler sergilediği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Lobo et al., 2010).

Makromantarlar, fenolik bileşenler, polisakkaritler ve farklı sekonder metabolitler açısından zengin olmaları nedeniyle bu alanda dikkat çeken doğal kaynaklardan biridir. Güncel araştırmalar; çeşitli makromantar türlerinden elde edilen ekstraktların laboratuvar ortamında kayda değer antioksidan aktivite gösterdiğini ve bazı kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılayabildiğini ortaya koymaktadır. Örneğin *Suillus luteus* üzerinde yapılan çalışmada, bu mantarın ekstraktlarının hem belirgin düzeyde radikal temizleme kapasitesine sahip olduğu hem de belirli tümör hücre hatlarında çoğalmayı sınırlayabildiği bildirilmiştir (Aytar et al., 2020).

Yabani mantar türlerinin biyolojik etkilerini konu alan daha yakın dönem araştırmalar da bu türlerin farmakolojik potansiyelinin oldukça geniş olduğunu göstermektedir. Bazı makromantarların antioksidan, antibiyofilm ve antimikrobiyal etkilere sahip olduğu belirtilmiş ve bu organizmaların dikkat çekici biyoaktif bileşikler barındırabileceği vurgulanmıştır (Işık et al., 2024; Bal et al., 2017).

Ancak Türkiye’de yaygın olarak bulunan birçok makromantar türünün kimyasal içeriği ve biyolojik etkileri hâlâ yeterince aydınlatılmış değildir. Bu türlerden biri olan *Volvopluteus gloiocephalus*, literatürde sınırlı sayıda çalışmayla temsil edilmektedir. Bu mantarın fenolik içeriğinin, antioksidan özelliklerinin ve kanser hücreleri üzerindeki muhtemel etkilerinin ayrıntılı biçimde incelenmesi, yeni biyoaktif moleküllerin belirlenmesine değerli katkılar sağlayacaktır.

Bu tez çalışması, *Volvopluteus gloiocephalus*’un antioksidan ve antikanser özelliklerini kapsamlı şekilde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu doğrultuda toplam fenolik ve flavonoid içeriklerinin belirlenmesi, etanol, metanol ve sulu çözeltilerle antioksidan testlerinin uygulanması, JC1 yöntemiyle ve seçilmiş kanser hücre hatlarında sitotoksik etkinin araştırılması planlanmaktadır. Elde edilecek bulguların, doğal kaynaklı antioksidanların kanser araştırmalarındaki yerini daha anlaşılır hâle getirmesi ve makromantarların biyolojik değeri üzerine literatüre katkı sağlaması hedeflenmektedir.

2. LİTERATÜR

2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Canlı organizmaların sağlıklı bir şekilde yaşamlarını sürdürebilmeleri, hücre düzeyinde enerji üretimi ve metabolik süreçlerin dengeli bir biçimde işleyişine bağlıdır. Hücreler, aerobik enerji üretimi sırasında oksijen kullanır ve bu süreç boyunca çok sayıda redoks reaksiyonu gerçekleşir. Bu reaksiyonlar, metabolizmanın doğal yan ürünleri olan serbest radikallerin oluşmasına yol açar. Serbest radikaller, eşleşmemiş elektron içeren yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup biyomoleküllerle hızla reaksiyona girerek onların oksitlemesine neden olur. Bu reaktivite, hem biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde hem de kontrolsüz kaldığında hücre hasarının gelişmesinde kritik rol oynar. Dolayısıyla serbest radikallerin kontrolsüz birikimleri hücreye zarar verir (Valko et al., 2007).

Serbest radikaller, başlıca iki ana grupta incelenir: reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS). ROS, süperoksit ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi molekülleri içerir. Bu moleküller, özellikle mitokondri kaynaklı enerji üretimi sırasında doğal olarak açığa çıkar. RNS ise nitrik oksit ($NO\bullet$) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi molekülleri kapsar ve hem hücre içi sinyalleri düzenler hem de aşırı üretildiklerinde protein ve DNA'ya zarar verebilir (Lobo et al., 2010). ROS ve RNS arasındaki ilişki, hücre metabolizması ve sinyal iletimi açısından önemlidir; örneğin, ROS aşırı üretildiğinde RNS ile reaksiyona girerek daha güçlü oksidatif moleküller oluşturabilir ve bu durum hücre hasarını artırır (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$O_2^{\bullet-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	$OH\bullet$	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	$ROO\bullet$	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	$RO\bullet$	Singlet oksijen	1O_2
Hidroperoksil	$HO_2\bullet$	Ozon	O_3
Lipid peroksil	$LOO\bullet$		

Şekil 2.1. Reaktif oksijen türleri (ROS) (Karabulut & Gülay, 2016)

Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	$\text{NO}^\cdot$	Nitrik asit	HNO_2
Nitrojen dioksit	$\text{NO}_2^\cdot$	Nitrosil katyonu	NO^+
		Nitroksil anyonu	$\text{NO}^\cdot$
		Dinitrojen tetroksid	N_2O_4
		Dinitrojen triksid	N_2O_3
		Peroksinitrit	$\text{ONOO}^\cdot$
		Peroksinitrik asit	ONOOH
		Nitronyum katyonu	NO_2^+
		Nitril klorid	NO_2Cl
		Alkil peroksinitrit	ROONO

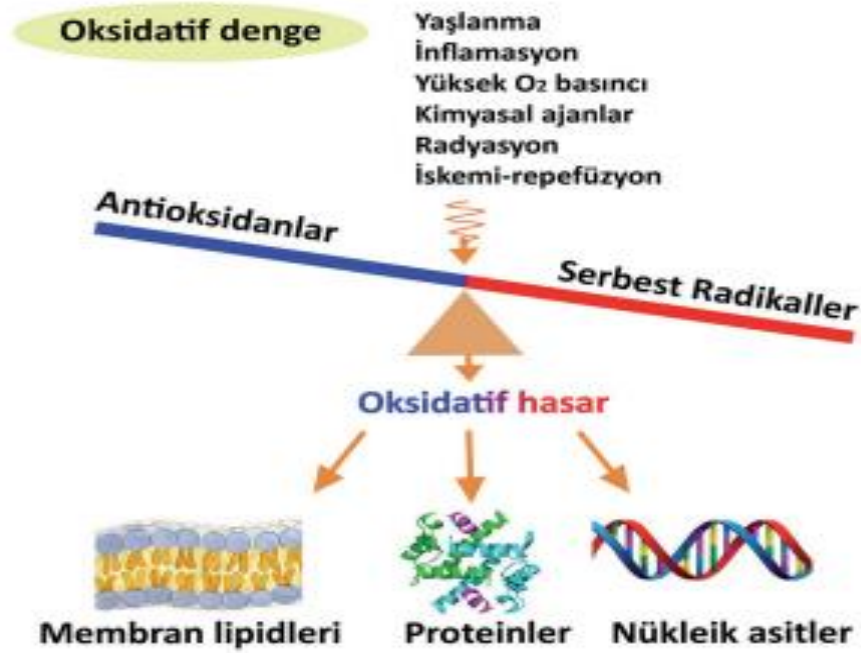
Şekil 2.2. Reaktif nitrojen türleri (RNS) (Karabulut & Gülay, 2016)

Serbest radikaller düşük konsantrasyonlarda faydalıdır. Hücreler, yaşamları için enerji oluşturmaları sırasında ürettikleri ROS patojenleri yok etmeye yardımcı olur. Ayrıca ROS ve RNS, hücre çoğalması, farklılaşma ve programlanmış hücre ölümü (apoptoz) gibi süreçlerde sinyal molekülü olarak görev yapar. Ancak üretimleri kontrolsüz hâle geldiğinde bu moleküller hücresel yapıya zarar verir ve oksidatif stres ortaya çıkar (Halliwell, 2012). DNA’da meydana gelen mutasyonlar, hücrelerin normal çoğalma ve ölüm mekanizmalarını bozabilir. Hücre membranları ise özellikle lipid peroksidasyonu nedeniyle zarar görür. Lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif olarak bozulması anlamına gelir ve membranın geçirgenliğini, esnekliğini, bütünlüğünü bozar. Bu süreç sonunda ortaya çıkan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi ürünler, DNA ve diğer biyomoleküller için zararlı olduğu bilinen toksik bileşiklerdir (Ayala et al., 2014). Lipid peroksidasyonu, hücre membran bütünlüğünü zedelerken, protein oksidasyonu enzimlerin işlevini etkiler. Proteinler de oksidatif hasardan etkilenir.

Protein oksidasyonu, enzim ya da yapısal proteinin işlevinin bozulmasına neden olan kimyasal değişiklikler şeklinde tanımlanır. Okside olmuş proteinlerin hücrede birikmesi, proteaz sistemlerini zorlayarak nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesine katkı sağlayabilir (Stadtman & Levine, 2003). Bunun yanı sıra yine oksidatif stres, hücre içi sinyal yollarını değiştirerek inflamasyon ve metabolik bozukluklara yol açabilir (Klaunig, 2018).

Hücreler, serbest radikallerin olumsuz etkilerini sınırlamak için antioksidan savunma sistemleri geliştirmiştir. Bu sistem, serbest radikalleri etkisiz hâle getiren veya üretimlerini sınırlayan moleküller ve enzimlerden oluşur (Akgül et al., 2016).

Serbest radikallerin ve oksidatif stresin etkileri, hem hücresel hem de sistemik düzeyde önemli hastalıklara yol açabilir. Kronik oksidatif stres, kanser, kalp-damar hastalıkları, diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde kritik rol oynar. Kanser hücrelerinde, ROS seviyeleri normal hücrelere göre daha yüksektir; bu durum, hücrelerin hızlı çoğalma ve artan enerji ihtiyacını karşılamak için metabolik yollarını değiştirmesiyle ilgilidir. Artan ROS, DNA mutasyonlarını tetiklerken, aşırı ROS birikimi apoptotik yolları aktive ederek hücre ölümüne yol açabilir. Bu çift yönlü etki, serbest radikallerin hem hastalık başlatıcı hem de potansiyel tedavi hedefi olabileceğini gösterir (Trachootham et al., 2009).



Şekil 2.3. Oksidatif denge (Özcan et al., 2015)

Oksidatif stresin kaynakları, hem endojen hem de eksojen faktörlerden gelir. Endojen kaynaklar, mitokondri kaynaklı enerji üretimi, enzimatik reaksiyonlar ve inflamatuvar yanıtları içerir. Eksojen kaynaklar ise radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı ve kimyasal toksinlerdir. RNS ise nitrik oksit aracılığıyla hem hücre içi sinyalleri düzenler hem de aşırı üretildiğinde protein nitrosilasyonu ve DNA hasarı oluşturur (Valko et al., 2007).

Sonuç olarak, serbest radikaller, ROS ve RNS, oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi birbirleriyle yakından ilişkilidir. Oksidatif stres ve serbest radikallerin

anlaşılması, hem temel bilimsel araştırmalar hem de klinik uygulamalar için vazgeçilmez bir bilgi kaynağıdır (Valko et al., 2007).

2.2. Antioksidanlar ve Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) gibi hücresel metabolizma sonucu oluşan serbest radikalleri nötralize ederek biyolojik sistemlerde oksidatif hasarın önüne geçen bileşiklerdir. Tanım olarak antioksidan; "Serbest radikallerin yol açtığı oksidatif zincir reaksiyonlarını kırarak hücre, protein, lipid ve DNA gibi biyomolekülleri koruyan moleküller" şeklinde ifade edilmektedir (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Antioksidanlar serbest radikallere elektron vererek, hidrojen atomu sağlar veya metal iyonlarını şelatlayarak etkisiz hâle getirir. Böylece oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonları, protein karbonilasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon gibi süreçler sınırlandırılır (Birben et al., 2012). Bu nedenle antioksidanlar, hücresel homeostazın korunmasında kritik bir koruyucu role sahiptir.

2.2.1. Kaynaklarına göre antioksidanlar

a) Endojen antioksidanlar (vücut tarafından üretilenler)

Endojen antioksidanlar, organizmanın metabolik süreçleri sırasında doğal olarak sentezlediği bileşiklerdir. Bu grup, hücresel savunmanın temel omurgasını oluşturur (Halliwell & Gutteridge, 2015). Başlıca endojen antioksidanlar şunlardır:

Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit radikalini hidrojen peroksit'e dönüştüren temel savunma enzimidir (McCord & Fridovich, 1969). hücresel solunum sırasında kaçınılmaz olarak oluşan süperoksit radikalini ($O_2^{\bullet-}$) hızlıca hidrojen peroksit'e (H_2O_2) dönüştürerek hücre için ilk koruma hattını oluşturur.

Katalaz (CAT): Hidrojen peroksit tek başına toksik olabileceği için bu molekülün ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırıştırarak hücresel toksisiteyi azaltır hücre içi oksidatif yükün artmasını önler (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Glutatyon peroksidaz (GPx): Lipid hidroperoksitlerini ve H_2O_2 'yi glutatyon kullanarak indirger. Bu özellik, özellikle membran lipidlerinin oksidatif tahribata karşı korunmasında büyük önem taşır. Çünkü lipidlerde başlayan oksidatif zincir reaksiyonları, hücre bütünlüğünü doğrudan tehdit edebilir (Birben et al., 2012).

Glutatyon (GSH): Hücre içi en önemli tiyol antioksidandır; ROS detoksifikasyonunda merkezi rol oynar. GPx'in glutatyon (GSH) kullanarak bu

peroksitleri zararsız hâle getirmesi, membran stabilitesinin sürdürülmesinde hayati bir basamaktır (Birben et al., 2012).

Ürik asit, bilirubin, koenzim Q10: Serbest radikal temizleyici özellik gösteren küçük moleküllü endojen antioksidanlardır (Halliwell et al., 2015).

Bu bileşiklerin düzenli çalışması, özellikle mitokondri kaynaklı ROS oluşumunun ilk aşamada kontrol altına alınmasını sağlar.

b) Eksojen antioksidanlar (dışarıdan alınanlar)

İnsan vücudu birçok antioksidanı sentezleyemediği için besinlerle dışarıdan alınması zorunludur (Halliwell & Gutteridge, 2015). Bu nedenle oksidatif stresle mücadelede endojen savunma sistemlerini tamamlayan kritik moleküller olarak kabul edilir (Birben et al., 2012).

Başlıca eksojen antioksidanlar:

Vitamin E (tokoferoller ve tokotrienoller): Lipid fazında yer alan en güçlü diyet antioksidanlarından biridir. Hücre membranının yağ asidi zincirlerinde başlayan serbest radikal zincir reaksiyonlarını durdurarak lipid peroksidasyonunu engeller. Özellikle α -tokoferol, serbest radikallerle reaksiyona girerek membran yapısını oksidatif hasara karşı korur ve zincir kırıcı bir antioksidan olarak görev yapar (Traber & Atkinson, 2007). Ayrıca E vitamininin antioksidan etkisi, diğer antioksidanlarla sinerji hâlinde olduğunda daha belirgin hâle gelir.

Vitamin C (askorbik asit): Suda çözünen güçlü bir radikal süpürücüdür ve plazmada, sitozolde ve interstisyel sıvıda ROS'u etkisiz hâle getirir. Bunun yanında askorbik asit, oksitlenmiş E vitaminini yeniden aktif forma dönüştürerek lipid fazındaki antioksidan döngünün devamlılığını sağlar (Traber & Stevens, 2011).

Karotenoidler (β -karoten, likopen, lutein, zeaksantin): Bitkilerde doğal olarak bulunur ve güçlü singlet oksijen söndürücü özellikleri ile tanınırlar. Özellikle likopen, konjuge çift bağ yapısı sayesinde serbest radikallerle yüksek reaktivite gösterir ve membran lipidlerini oksidatif hasara karşı korur (Stahl & Sies, 2003). Karotenoidlerin ayrıca hücre sinyal yolları üzerinde anti-inflamatuvar etkiler de gösterebildiği rapor edilmiştir.

Fenolik bileşikler (flavonoidler, fenolik asitler, tanenler): Bitkisel kaynaklı çok güçlü antioksidanlardır. Yapılarında bulunan hidroksil grupları sayesinde elektron veya hidrojen atomu verebilir, böylece serbest radikalleri doğrudan nötralize ederler. Bunun yanında geçiş metalleri ile şelat oluşturarak radikal üreten metal katalizli

reaksiyonları baskırlar (Rice-Evans et al., 1997). Polifenoller ayrıca Nrf2 gibi antioksidan genleri aktive ederek hücrenin endojen savunma kapasitesini artırabilir.

Mineraller: Antioksidan savunmada dolaylı fakat önemli role sahiptir. Selenyum, glutatyon peroksidaz başta olmak üzere birçok selenoproteinin yapısına katılır ve hidroperoksitlerin detoksifikasyonunda zorunlu bir kofaktördür. Çinko, süperoksit dismutaz enziminin yapısal bir bileşenidir ve membran stabilitesinin korunmasına katkı sağlar. Manganez ise mitokondriyal SOD izoformunun kofaktörüdür ve mitokondride oluşan süperoksit radikallerinin detoksifikasyonunda merkezi rol oynar (Rayman, 2012). Bu nedenle yeterli mineral alımı, enzimatik antioksidan savunma mekanizmalarının sağlıklı çalışması açısından vazgeçilmezdir.

Sonuç olarak, eksojen antioksidanlar yalnızca radikal temizleyici olarak işlev görmekle kalmaz, aynı zamanda hücre içi antioksidan enzim sistemlerinin aktivitesini destekler, oksidatif stres düzeyini azaltır ve kronik hastalıkların gelişimine karşı koruyucu etki gösterir. Bu moleküllerin düzenli ve yeterli miktarda alınması, organizmanın oksidatif dengeyi sürdürebilmesi açısından temel bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

2.2.2. Etki mekanizmasına göre antioksidanlar

Antioksidanlar, biyolojik sistemlerde oksidatif hasarı önleme biçimlerine göre farklı mekanistik kategoriler altında sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, özellikle serbest radikal reaksiyonlarının kinetiğini çözömlene ve antioksidan kapasitenin karakterizasyonu açısından oldukça önemlidir (Valko et al., 2007). Temel olarak antioksidanlar, radikal yakalama, radikal oluşumunu engelleme, oksidatif süreçleri düzenleme ya da hasar görmüş biyomolekülleri onarma gibi koruyucu etki gösterir.

a) Primer (birincil) antioksidanlar – “serbest radikal yakalayıcılar”

Primer antioksidanlar, oksidatif zincir reaksiyonunun devamı için gerekli olan serbest radikalleri doğrudan yakalayarak etkisini gösterir. Bu grup antioksidanlar, radikal türleri ile elektron transferi (ET) veya hidrojen atomu transferi (HAT) mekanizması üzerinden etkileşir ve radikalın reaktifliğini kaybetmesini sağlar (Apak et al., 2022). Bu moleküllerin antioksidan etkinliği; redoks kapasitesi, moleküler kararlılık ve radikalın dönüşüm son ürünlerinin reaktivitesi gibi kimyasal özelliklere bağlıdır. Vitamin E türevleri, flavonoidler, askorbik asit ve diğer polifenoller birincil antioksidanların başlıca örneklerini oluşturur. Özellikle tokoferollerin lipid

peroksidasyon zincirini kırma yeteneği, membran lipidlerini oksidatif tahribattan koruyan kritik bir savunma mekanizmasıdır (Niki, 2009).

b) Sekonder (ikincil) antioksidanlar – “şelatlayıcılar ve engelleyiciler”

Sekonder antioksidanlar, radikal oluşumunu başlatan reaksiyonları baskılayarak dolaylı koruma sağlar. Bu mekanizma doğrudan radikal yakalama ile değil; şelasyon, pro-oksidan metal iyonlarının inaktivasyonu, singlet oksijen söndürme, hidroperoksit bozundurma veya oksijen düzeyinin azaltılması gibi süreçler üzerinden işler (Halliwell & Gutteridge, 2015). Bu grup özellikle Fe^{2+} ve Cu^{2+} gibi Fenton reaksiyonu başlatabilen metallerin bağlanması önem taşır. Selenyum, fitik asit, sitrik asit, karotenoidler ve çeşitli organik asitler sekonder antioksidanlara örnektir. Singlet oksijen söndürücü kapasitesinin yüksek olması nedeniyle karotenoidler, ışığa bağlı oksidatif stresin azaltılmasında özellikle önemlidir (Stahl & Sies, 2003).

c) Enzimatik antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar, organizmanın “endojen savunma sistemi”nin en dinamik bileşenidir. Bu enzimler, özellikle mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilere dönüşmeden detoksifiye edilmesinde kritik rol oynar. Başlıca enzimatik antioksidanlar bir önceki bölümde bahsedilen Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx), Glutasyon redüktaz (GR)’ dır. Bu enzimler birlikte çalışarak hücre içi redoks dengesinin korunmasını sağlar (Birben et al., 2012).

d) Non-enzimatik antioksidanlar

Non-enzimatik antioksidanlar, hücre içinde veya hücre dışında serbest halde bulunabilen; enzim yapısına sahip olmayan, küçük moleküllü koruyucu bileşiklerdir. Bu gruba vitaminler, fenolik bileşikler, karotenoidler, tiyoller, ürik asit, bilirubin, koenzim Q10 ve benzeri düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar dahildir. Bu bileşikler, serbest radikalleri doğrudan süpürerek veya metal iyonlarını şelatlayarak oksidatif hasarı azaltmada önemli rol oynar. Ayrıca non-enzimatik antioksidanlar, enzimatik antioksidan savunma sistemlerini destekler (Reuter et al., 2010).

2.3. Oksidatif Stresin Kanseri Gelişimi Üzerindeki Rolü

Oksidatif stres, organizmanın serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan ve hücrelerin yaşam döngüsünde çeşitli biyokimyasal hasarlara yol açabilen kompleks bir süreçtir. Bu durum, özellikle DNA, lipid ve protein gibi temel biyomoleküller üzerinde yapısal

değişikliklere sebep olur ve uzun vadede mutasyonlara, genetik kararsızlığa ve kanser gelişimine zemin hazırlar (Valko et al., 2007; Reuter et al., 2010). Hücre içi ROS ve RNS seviyelerinin artması, genetik materyale oksidatif hasar vererek tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybına, onkogenlerin aktivasyonuna ve hücreSEL büyüme kontrolünün bozulmasına yol açar.

Hücrelerde oksidatif stresin etkilediği en kritik genlerden biri p53'tür. Normal işlevi, DNA'da hasar oluştuğunda onarım mekanizmalarını devreye sokmak veya onarılamayan hasarlı hücreleri apoptoz yoluyla ortadan kaldırmaktır. Ancak p53'te meydana gelen mutasyonlar, hücrenin DNA hasarına karşı verdiği yanıtı bozar ve genomik stabilitenin kaybolmasına neden olur. Bu durum, hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmasına ve tümör oluşumunun hızlanmasına zemin hazırlar (Trachootham et al., 2009). Ayrıca p53 dışındaki tümör baskılayıcı genlerde veya onkogenlerde meydana gelen oksidatif mutasyonlar, hücreSEL sinyal yollarının değişmesine ve kanser hücrelerinin çoğalma, invazyon ve metastaz kapasitesinin artmasına yol açar.

Oksidatif stres sadece DNA seviyesinde etkili olmakla kalmaz; aynı zamanda tümör mikroçevresini de şekillendirir. Kronik ROS birikimi, inflamatuvar yanıtları tetikleyerek kanser hücrelerinin çoğalması için uygun bir ortam oluşturur. Bu süreçte, bağışıklık hücreleri ve stromal hücreler tarafından salınan sitokinler ve büyüme faktörleri tümörün büyümesini ve çevre dokulara invazyonunu destekler. Örneğin interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı, tümör hücrelerinin hayatta kalmasını ve metastatik yayılımını kolaylaştırır (Reuter et al., 2010).

Moleküler düzeyde oksidatif stres, hücreSEL sinyal yollarını doğrudan etkiler ve tümör biyolojisinin şekillenmesinde kritik rol oynar. Özellikle Nrf2 ve NF- κ B transkripsiyon faktörleri bu süreçte önemli düzenleyicilerdir. Nrf2, oksidatif stres altında antioksidan savunmayı artıran genleri aktive eder; glutatyon sentezi, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimlerin ekspresyonunu artırarak hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Öte yandan NF- κ B, kronik oksidatif stres koşullarında inflamatuvar yanıtları düzenleyen genleri aktive eder ve tümör çevresinde mikroçevresel değişiklikleri tetikler. Bu iki yolak arasındaki etkileşim, hem tümör hücrelerinin hayatta kalmasını hem de tümörün çevre dokulara uyum sağlamasını mümkün kılar (Zhuo et al., 2019). Böylece oksidatif stres, sadece hücreSEL hasarla sınırlı kalmayıp tümörün biyolojik davranışını da şekillendirir.

Oksidatif stresin kanser gelişimindeki rolü, tümörün başlama, ilerleme ve metastaz süreçlerinde farklı biçimlerde ortaya çıkar. Başlangıç aşamasında ROS ve RNS, DNA hasarı ve mutasyonlar yoluyla tümör oluşumunu tetikler. İlerleyen aşamalarda oksidatif stres, tümör mikroçevresini yeniden şekillendirerek inflamasyonu artırır ve kanser hücrelerinin çoğalmasını destekler. Metastatik süreçte ise oksidatif stres, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirerek hücre göçünü ve invazyonunu kolaylaştırır (Trachootham et al., 2009; Reuter et al., 2010).

Buna ek olarak oksidatif stresin kanser hücrelerinde çift yönlü etkisi vardır. Orta düzeyde ROS üretimi, tümör hücrelerinin hızlı çoğalmasını ve metabolik uyumunu desteklerken; aşırı ROS birikimi apoptotik veya nekrotik hücre ölümüne yol açabilir. Bu özellik, oksidatif stresin hem kanserin gelişiminde hem de tedavi hedefi olarak kullanılmasında potansiyel bir fırsat sunduğunu göstermektedir. Örneğin bazı kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi, ROS üretimini artırarak kanser hücrelerini öldürmeyi hedeflerken, antioksidan tedaviler ise normal hücreleri korumak için kullanılabilir (Trachootham et al., 2009).

Genel olarak bakıldığında, oksidatif stres kanser biyolojisinde hem başlatıcı hem de ilerletici faktör olarak çok boyutlu bir rol oynar. DNA hasarı, genetik mutasyonlar, inflamatuvar yanıtlar ve sinyal yollarının düzenlenmesi, tüm bu süreçlerin merkezinde yer alır. Bu nedenle oksidatif stresin anlaşılması, kanserin önlenmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.4. Hücre Döngüsü ve Apoptoz

Hücre döngüsü, ökaryotik hücrelerin büyüme, DNA replikasyonu ve bölünme süreçlerini düzenleyen oldukça karmaşık ve sıkı kontrol edilen bir mekanizmadır. G1, S, G2 ve M fazlarından oluşan bu döngü, siklin–CDK (cyclin-dependent kinase) komplekslerinin aşamalı aktivasyonlarıyla ilerler (Morgan, 2007). Her faz arasındaki geçişler, DNA hasarı, replikasyon bütünlüğü ve kromozom hizalanması gibi kritik süreçleri değerlendiren kontrol noktaları (checkpoints) tarafından düzenlenir. Özellikle G1/S ve G2/M kontrol noktaları genom stabilitesinin korunmasında belirleyici rol oynar (Bartek & Lukas, 2007).

Hücre döngüsünün durdurulması çoğu zaman DNA hasarı yanıtı (DNA damage response, DDR) aracılığıyla gerçekleşir. DDR'ın ana düzenleyicilerinden ATM ve ATR kinazları, DNA hasarını algıladıklarında CHK1 ve CHK2 gibi efektör kinazları aktive

ederek hücre döngüsünün ilerlemesini bloke eder (Ciccia & Elledge, 2010). Bu yanıtın temel amacı hataların onarılmasına zaman tanımadır. Onarımın gerçekleşmediği durumlarda ise hücre, genom bütünlüğünü korumak üzere apoptoza yönlendirilir.

Apoptoz, çok hücreli organizmalarda gereksiz, hasarlı veya potansiyel olarak tehlikeli hücrelerin kontrollü bir şekilde ortadan kaldırılmasını sağlayan programlı hücre ölümü şeklidir. Apoptozun başlaması hem içsel (intrinsik/mitokondriyal) hem de dışsal (ekstrinsik) sinyal yolları tarafından tetiklenebilir (Elmore, 2007). Mitokondriyal yolda Bcl-2 ailesi proteinlerinin denge durumu belirleyicidir. Pro-apoptotik proteinlerden Bax ve Bak'ın aktivasyonu, mitokondriyal dış membran geçirgenliğini artırarak sitokrom-c salınımına yol açar. Sitokrom-c'nin apoptosom kompleksini oluşturmasıyla kaspaz-9 ve ardından yürütücü kaspazlar aktive olur (Youle & Strasser, 2008).

Apoptoz aynı zamanda hücre döngüsü düzeninden bağımsız değildir. DNA hasarı yanıtının merkezinde bulunan p53, hem hücre döngüsü duraksamasını hem de apoptozu yönlendiren en önemli tümör baskılayıcılardan biridir (Vogelstein et al., 2000). p53'ün güçlü aktivasyonu, hücre döngüsünde geri dönüşü olmayan bir durma yerine pro-apoptotik genlerin (PUMA, NOXA, BAX) transkripsiyonunu tetikleyerek hücreyi ölüm yoluna yönlendirir (Aubrey et al., 2018). Bu nedenle p53 yolu hem proliferasyonun kontrolünde hem de hasarlı hücrelerin yok edilmesinde ikili bir güvenlik mekanizması görevi üstlenir.

Hücre döngüsü ve apoptoz arasındaki ilişki kanser biyolojisi açısından kritik önemdedir. Tümör hücrelerinde CDK aktivitesinin aşırı artması, checkpoint fonksiyonlarının baskılanması ve p53 mutasyonları, hem kontrolsüz proliferasyonu hem de apoptozdan kaçışı destekleyen temel mekanizmalardır (Hanahan & Weinberg, 2011). Bu nedenle modern antikanser tedavi stratejilerinin önemli bir kısmı CDK inhibitörleri, Bcl-2 antagonistleri veya kaspaz aktivatörleri gibi hücre döngüsü ve apoptozu hedefleyen ajanlar üzerine geliştirilmiştir.

Sonuç olarak, hücre döngüsü ve apoptoz, hücresel yaşam döngüsünün iki karşıt fakat birbirini tamamlayan temel düzenleyici sürecidir. Genom stabilitesinin korunması, doku homeostazı ve tümör oluşumunun engellenmesi için bu iki mekanizmanın birbiriyle uyumlu çalışması kritik önem taşımaktadır.

2.5. Mitokondriyal Membran Potansiyeli ve Kanserle İlişkisi

Mitokondriyal membran potansiyeli ($\Delta\Psi_m$), mitokondrinin enerji üretirken oluşturduğu elektriksel bir gerilim farkıdır. Hücrenin enerji santrali gibi çalışan mitokondriler, ATP üretmek için bu potansiyele ihtiyaç duyar. $\Delta\Psi_m$ 'nin korunması ayrıca hücrenin kalsiyum dengesini sürdürmesi, stresle başa çıkması ve zararlı serbest radikalleri kontrol altında tutması için de hayati öneme sahiptir. Aynı zamanda hücrenin kendi kendini kontrollü bir şekilde yok ettiği apoptoz sürecinin merkezinde yer alır. Mitokondriyal membran potansiyeli düştüğünde, mitokondri içinden “ölüm sinyali” taşıyan moleküller sitoplazmaya geçer. Bu durum kaspaz adı verilen enzimleri aktive ederek hücrenin düzenli bir şekilde ölmesine yol açar (Redza-Dutordoir & Averill-Bates, 2016).

Kanser hücrelerinde ise durum biraz farklıdır. Kanser hücreleri çoğu zaman mitokondriyal membran potansiyelini normal hücrelerden daha yüksek seviyelerde tutar. Bu onların daha fazla enerji üretmesine, stres koşullarında hayatta kalmasına ve tedavilere karşı direnç göstermesine katkı sağlar (Bonnet et al., 2007). Bu nedenle $\Delta\Psi_m$, kanser hücrelerinin davranışlarını anlamak ve antikanser maddelerin etkisini değerlendirmek için önemli bir biyolojik göstergedir.

$\Delta\Psi_m$ 'nin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri, potansiyel değişimlerine duyarlı olan JC-1 boyasıdır. Bu boya, yüksek potansiyelde kırmızı, düşük potansiyelde ise yeşil ışık yayar. Böylece araştırmacılar hücrenin enerji durumunu ve apoptoza girip girmediğini hızlı bir şekilde belirleyebilir (Sivandzade et al., 2019).

2.6. Makromantarların Biyokimyasal İçeriği ve Besin Değeri

Makromantarlar düşük yağ ve kalori içerikleri, yüksek protein ve lif oranları ile dikkat çektiği bilinmektedir. Bu yönüyle makromantarlar, özellikle vejetaryen ve düşük kalorili beslenme programlarında önemli bir yer tutar.

Makromantarların protein içerikleri, genellikle kuru ağırlıklarının %20 ile %40'ı arasında değişmektedir. Bu oran, bazı tahıl ve sebzelerden daha yüksektir. Ayrıca mantar proteinlerinin biyolojik değeri de oldukça yüksektir çünkü yapılarında insan vücudu için gerekli olan tüm esansiyel amino asitler bulunur. Özellikle lösin, izolösin, valin, lisin ve metiyonin bakımından zengindirler (Ionescu et al., 2025). Bu durum, mantarların tam protein kaynağı olarak değerlendirilmesine olanak sağlar.

Karbonhidratlar mantar hücrelerinin enerji kaynağını oluşturur ve genellikle glikojen, trehaloz ve mannitol gibi bileşiklerden meydana gelir. Bunun yanında, mantarların hücre duvarında bulunan kitin ve β -glukanlar, çözünmeyen diyet lifleri olarak sindirim sisteminde önemli roller üstlenir.

Lipit içeriği açısından bakıldığında, makromantarlar genellikle düşük yağ oranına sahiptir. Ancak içeriklerindeki yağ asidi profili sağlıklı bir yapıya sahiptir; doymamış yağ asitleri (özellikle linoleik ve oleik asit) baskındır. Bu nedenle, mantar tüketimi kalp-damar sağlığını destekler (Sande et al., 2019)

Makromantarlar aynı zamanda vitamin ve mineral açısından da zengin kaynaklardır. B kompleks vitaminleri (özellikle riboflavin, niasin, tiamin ve folat) açısından oldukça değerlidirler. Bu vitaminler, enerji metabolizmasında görev alır ve sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca mantarlar, potasyum, fosfor, selenyum, bakır, demir, çinko ve magnezyum gibi mineralleri de bünyelerinde bulundurlar. Bu mineraller, vücutta elektrolit dengesinin korunması, enzimatik aktivitelerin sürdürülmesi ve antioksidan sistemlerin desteklenmesinde önemli görevler üstlenir (Akgül et al., 2016; Wani et al., 2010).

Tablo 2.1. Seçili Makromantar Türlerinin Temel Besin İçeriği (Chang & Miles, 2004; Kalaç, 2013; Wasser, 2002)

Mantar Türü	Protein (%)	Lif (%)	Öne Çıkan Vitaminler	Öne Çıkan Mineraller	Dikkat Çeken Biyoaktifler
<i>Agaricus bisporus</i>	20–30	5–10	B2, B3	K, P, Se	Fenolik bileşikler
<i>Pleurotus ostreatus</i>	20–35	7–12	B3, Folat	K, Mg	β -glukan, flavonoidler
<i>Lentinula edodes</i>	18–25	8–12	B6, B9	Se, Zn	Lentinan (β -glukan)
<i>Ganoderma lucidum</i>	10–20	5–8	B vitaminleri	Fe, Zn	Triterpenoidler, polisakkaritler
<i>Cantharellus cibarius</i>	15–20	5–7	A, D vitamin	K, Mg	Karotenoidler

Makromantarların besinsel değeri yalnızca içerdiği bileşenlerden değil, aynı zamanda biyoerişilebilirlik düzeylerinden de etkilenmektedir. Bazı araştırmalar, mantarların pişirme, kurutma veya ekstraksiyon yöntemlerine bağlı olarak besin bileşenlerinde değişiklikler meydana geldiğini göstermektedir. Örneğin, ısı uygulaması bazı vitaminlerin azalmasına neden olurken, fenolik bileşiklerin çözünürlüğünü artırabilir (Ng & Tan, 2017). Bu durum, mantarların işlenme yöntemlerinin dikkatle seçilmesi gerektiğini göstermektedir.

Makromantarların biyokimyasal özellikleri, türlere göre belirgin farklılık gösterebilir. *Pleurotus ostreatus* (istiridye mantarı), yüksek protein ve polisakkarit içeriğiyle tanınırken, *Lentinula edodes* (shiitake) türü özellikle eritadenin adlı bileşiği sayesinde kolesterol düşürücü etki göstermektedir. *Ganoderma lucidum* (reishi) türü ise triterpenoidler ve polisakkaritler açısından oldukça zengindir ve geleneksel tıpta uzun ömür mantarı olarak kullanılmaktadır (Łysakowska et al., 2023).

Her insanın mikrobiyotası farklı olacağından biyoyararlanabilirlik açısından, mantarlardaki biyoaktif bileşiklerin tamamen serbest kalmayabileceği, sindirim süreçlerinde ve mide-bağırsak ortamında erişilebilirliklerinin değişkenlik gösterebileceği belirtilmiştir. Yani mantarda bulunan potansiyel faydalı bileşikler, besin olarak alındığında her zaman tam olarak kullanılabilir durumda olmayabilir (Heleno et al., 2015a).

2.7. Mantar Kaynaklı Biyoaktif Bileşikler ve Kansere İlişkisi

Makromantarların zengin biyoaktif bileşikleri aynı zamanda onların ikincil metabolitleridir ve ikincil metabolizması sonucu ortaya çıkarlar. Bunlar canlı için yaşamsal zorunluluk taşımayan fakat çevresel stres faktörlerine karşı koruyucu nitelikte olan özel kimyasal maddelerdir. Makromantarlar bu metabolitleri, çoğunlukla hücre duvarı bileşenleri, hücre içi enzimatik aktiviteler veya çevresel uyaranlara yanıt olarak oluştururlar (Shao et al., 2020).

Mantar kaynaklı biyoaktif bileşikler genel olarak polisakkaritler, fenolik bileşikler, terpenoidler, steroller, lektinler, alkaloidler ve peptitler olarak sınıflandırılmaktadır ve her biri farklı etki mekanizmalarıyla farmakolojik öneme sahiptir (Sevindik et al., 2015).

2.7.1. Polisakkaritler

Mantar polisakkaritleri, özellikle β -glukanlar olarak bilinen kompleks karbonhidrat yapılarıyla öne çıkar. β -glukanlar, immün sistemi düzenleyen, antikanser ve antioksidan etki gösteren doğal bileşiklerdir. Bu bileşikler, makrofaj, T-hücre ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak bağışıklık sisteminin savunma mekanizmalarını güçlendirir. Ayrıca β -glukanların tümör hücre proliferasyonunu baskıladığı ve bazı kanser türlerinde hücre döngüsünü durdurduğu bildirilmiştir (Öztürk & Atila, 2021).

2.7.2. Fenolik bileşikler ve flavonoidler

Mantar hücrelerinde bulunan fenolik bileşikler, oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikalleri etkisiz hale getiren önemli antioksidanlardır. Bu bileşikler, hidroksil grupları aracılığıyla serbest radikallere elektron bağışlayarak oksidatif hasarı önlerler (Heleno et al., 2015a). Ayrıca flavonoidler, DNA hasarını azaltarak hücresel düzeyde koruyucu etki sağlar. *Pleurotus*, *Lentinula* ve *Ganoderma* türleri, yüksek fenolik içeriği sayesinde antioksidan potansiyeli en yüksek mantarlardan bazılarıdır (Kalac, 2016).

2.7.3. Terpenoidler ve steroller

Terpenoidler, mantarlarda en yaygın bulunan lipofilik ikincil metabolitlerdendir. Bu bileşikler bazı mantar türlerinde yüksek oranda bulunur ve antiinflamatuvar, antihipertansif, antiviral, antikanser özellikler gösterir. Ganoderik asit olarak adlandırılan triterpenoidler, tümör hücrelerinin metastazını engelleyen ve apoptozu uyarıcı bileşiklerdir (Öztürk & Atila, 2021).

Steroller ise mantarlarda hücre zarının bütünlüğünü koruyan bileşenlerdir. Ergosterol, mantar sterollerinin en bilinenidir ve insan vücudunda D vitamini sentezinde öncü rol oynar. Bu özelliğiyle mantarların güneş ışığına maruz kaldığında D vitamini açısından değerli bir kaynak haline gelmesini sağlar (Yaoita et al., 2015).

2.7.4. Lektinler ve peptitler

Mantar lektinleri, karbonhidratlara bağlanabilen protein yapılı bileşiklerdir. Hücre arası etkileşimlerinde ve immün sisteminde önemli görevler üstlenirler. Bazı mantar lektinlerinin antikanser aktivite gösterdiği, tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik şeker zincirlerine bağlanarak hücre çoğalmasını durdurduğu bildirilmiştir (Drzewiecka et al., 2024).

2.7.5. Alkaloidler

Alkaloidler, mantarlarda az miktarda bulunan ancak farmakolojik açıdan etkili bileşiklerdir. Sinir sistemi üzerinde etkili olan bu azotlu bileşikler, özellikle Psilocybe türlerinde bulunur. Psilosibin ve psilosin adlı bileşikler, merkezi sinir sistemi üzerinde serotonerjik etki gösterir (Kalac, 2016). Bununla birlikte, bu tür maddeler kontrollü kullanılmadığında toksik etkilere yol açabilir. Örneğin, *Ganoderma lucidum* polisakkaritlerinin hepatik hücrelerde oksidatif stresi azalttığı, *Pleurotus ostreatus* polisakkaritlerinin immün yanıtı güçlendirdiği, *Lentinula edodes* triterpenlerinin ise kolesterol seviyesini düşürdüğü belirlenmiştir (Öztürk & Atila, 2021).

Sonuç olarak, mantar kaynaklı biyoaktif bileşikler doğadan elde edilen değerli farmakolojik ajanlardır. Bu bileşiklerin saflaştırılması, karakterizasyonu ve etki mekanizmalarının anlaşılması, gelecekte yeni ilaç ve fonksiyonel gıda formülasyonlarının geliştirilmesinde önemli bir adım olacaktır. Bu yönüyle makromantarlar, doğal tedavi kaynaklarının sürdürülebilir temeli olarak kabul edilmektedir.

2.8. Farklı Kanseri Hücre Hatlarında Makromantar Kaynaklı Antioksidan ve Antikanser Etkiler

2.8.1. Meme kanseri hücre hatlarında antioksidan etkiler

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malign neoplazilerden biri olup, hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişir. Reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres, meme kanseri hücrelerinde proliferasyon, metastaz ve tedavi yanıtını etkileyen önemli belirleyicilerdir (Trachootham et al., 2009).

Makromantarlar, fenolik bileşikler, flavonoidler ve polisakkaritler aracılığıyla ROS seviyelerini dengeleyerek DNA, protein ve lipidlerin oksidatif hasardan korunmasını sağlar (Heleno et al., 2015a). Özellikle *Pleurotus ostreatus*, *Lentinula edodes* ve *Ganoderma lucidum* ekstraktları, meme kanseri hücre hatlarında ROS düzeylerini azaltmakta ve apoptotik sinyal yollarını aktive etmektedir (Ferreira et al., 2009).

Araştırmalar, *Ganoderma lucidum* triterpenoidlerinin MCF-7 hücre hattında ROS üretimini baskıladığını, hücre döngüsünü durdurduğunu ve apoptozu tetiklediğini göstermektedir (Wu et al., 2012). Benzer şekilde, *Pleurotus ostreatus* polisakkaritleri membran lipid peroksidasyonunu azaltarak antioksidan enzim aktivitelerini artırmıştır. Bu mekanizmalar, hem proliferasyonun kontrolünde hem de kemoterapiye karşı duyarlılığın artırılmasında kritik bir rol oynamaktadır (Sosa et al., 2013).

2.8.2. Kolorektal ve gastrointestinal kanser hücre hatlarında antioksidan etkiler

Mantar türlerinin gastrointestinal sistem kanserleri üzerindeki etkileri, hem antioksidan hem de antiproliferatif mekanizmalar açısından önem taşımaktadır. Fenolik bileşikler, polisakkaritler ve triterpenoidler, kolon ve mide epitel hücrelerinde oksidatif stresi azaltarak hücre döngüsünü ve apoptozu modüle eder (Ferreira et al., 2009).

Örneğin, *Pleurotus ostreatus* ekstraktları HT-29 hücrelerinde hücre canlılığını düşürmüş ve mitokondriyal yol üzerinden apoptozu tetiklemiştir (Sezer et al., 2020).

Ganoderma lucidum triterpenoidleri ise G1 fazında hücre döngüsü durdurma ve metastazla ilişkili genlerin baskılanması etkisi göstermiştir (Wu et al., 2012).

Türkiye’de yapılan çalışmalar, *Pleurotus ostreatus* ve *Agaricus campestris* türlerinin kolon kanseri hücrelerinde doza bağlı sitotoksik etkilerini doğrulamaktadır. *Trametes versicolor* fenolik fraksiyonları, ROS birikimini azaltarak proliferasyonu baskılamıştır (Öztürk & Atila, 2021). Uluslararası alanda *Pleurotus eryngii* ve *Cordyceps militaris* ekstraktları da DNA fragmentasyonu ve mitokondriyal membran potansiyelindeki bozulmayı artırarak gastrointestinal tümör hücrelerinde apoptotik yanıt oluşturmuştur (Heleno et al., 2015a; Zhang et al., 2019).

2.8.3. Akciğer kanseri hücre hatlarında antioksidan etkiler

A549 ve H1299 hücrelerinde yapılan çalışmalar, mantar ekstraktlarının mitokondriyal yolağı hedef alarak apoptotik etkiler ortaya koyduğunu göstermektedir. Fenolik bileşiklerce zengin ekstraktlar ROS seviyelerini düşürür, mitokondriyal membran potansiyelini destabilize eder ve kaspaz-3 aktivasyonunu artırır (Deng et al., 2020). Polisakkarit içeriği yüksek ekstraktlar, hücre döngüsünü G0/G1 fazında durdurur (Guo et al., 2022).

Cordycepin, PI3K/Akt yolunu inhibe ederek proliferasyonu baskılar ve apoptozu tetikler (Kim et al., 2019). *Ganoderma lucidum* triterpenoidleri, metastaz göstergesi MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu azaltır (Chen et al., 2008).

2.8.4. Serviks kanseri hücre hatlarında antioksidan etkiler

HeLa ve SiHa hücrelerinde mantar ekstraktları, DNA hasarı ve hücre siklusu kontrol mekanizmalarını etkiler. Beta-D-glukanlar ve terpenoidler, PARP ayrışmasını artırarak intrinsik apoptotik yanıtı güçlendirir (Vetvicka et al., 2021). Yüksek antioksidan kapasiteleri, hücre içi oksidatif stresi azaltarak kanser hücrelerinin proliferatif avantajını kırar (Uğur et al., 2017).

Pleurotus türleri, NF-κB ve MAPK gibi inflamasyon ilişkili yolağın baskılanmasını sağlayarak proliferasyonun durdurulmasına ve apoptotik mekanizmaların aktive edilmesine katkıda bulunur (Deepalakshmi & Mirunalini, 2016).

2.8.5. Diğer solid tümör hücre hatlarında antioksidan etkiler

Makromantar ekstraktları, meme (MCF-7), prostat (PC-3), karaciğer (HepG2) ve kolanjiyokarsinom hücrelerinde de mitokondriyal apoptoz yolunu aktive eder, kaspaz kaskadını tetikler ve hücre bölünmesini baskılar (Martínez-Montemayor et al., 2019).

Fenolik ağırlıklı ekstraktlar, ROS aracılı DNA hasarını azaltır ve Bcl-2/Bax oranını tümör baskılayıcı yönde değiştirir (Abolmaesoomi et al., 2023). Prostat kanserinde, polisakkarit içeriği yüksek ekstraktlar metastatik kapasiteyi azaltan E-cadherin ekspresyonunu destekler (Zhang et al., 2022).

Genel olarak yapılan çalışmalarla MCF-7 (meme), A549 (akciğer), HeLa (serviks) ve HT-29 (kolorektal) gibi insan kanser hücre hatları, makromantar kaynaklı biyoaktif bileşiklerin etkinliğini incelemede temel modellerdir. Bu hücre hatlarında elde edilen bulgular, mantar ekstraktlarının:

- Hücre döngüsünü durdurma,
- Apoptozu indüklemeye,
- ROS modülasyonu sağlama,
- Metastazla ilişkili proteinleri inhibe etme gibi çok boyutlu mekanizmalar

üzerinden antioksidan ve antikanser etkilerini gerçekleştirdiğini göstermektedir. Bu modeller, hem mekanistik hem de farmakolojik değerlendirmelerde önemli bir referans noktası oluşturmaktadır.

2.9. Mantar Ekstraktlarının Farmasötik ve Biyoteknolojik Uygulamaları

Mantar ekstraktları, farmasötik uygulamalarda genellikle doğal ilaç hammaddesi, biyolojik aktif bileşik kaynağı veya yardımcı formülasyon bileşeni olarak kullanılmaktadır. Örneğin, β -glukan içeren ekstraktlar, immun sistemi düzenleyici etkileriyle çeşitli immün destek ürünlerinde yer almakta; ergosterol ve triterpenoidler ise antikanser ilaç geliştirme çalışmalarında umut vadeden bileşenler olarak değerlendirilmektedir (van Steenwijk et al., 2021). Ayrıca, mantar kaynaklı polisakkaritlerin düşük toksisiteye sahip olmaları, onları sentetik ilaçlara kıyasla daha güvenilir hale getirmektedir (Lindequist et al., 2005).

Farmasötik açıdan dikkat çeken bir diğer özellik, mantar ekstraktlarının nanoteknolojik uygulamalarda taşıyıcı sistemler olarak değerlendirilebilmesidir. Mantar kökenli polisakkaritlerin biyoyumlu ve biyobozunur yapıları, ilaçların kontrollü salım sistemlerinde kullanılmalarını mümkün kılar (Pandey et al., 2023). Bu tür doğal polimerler, hedefe yönelik ilaç taşıma sistemlerinde etkinliğin artırılması, yan etkilerin azaltılması ve ilacın biyoyararlanımının geliştirilmesi açısından önem taşır.

Mantar ekstraktlarının kullanımı biyoteknolojik uygulamalarda, enzim üretimi, biyoremidasyon, biyosensör geliştirme ve biyopolimer sentezi gibi çok sayıda endüstriyel süreçte değerlendirilmektedir (Sesli & Denchev, 2008). Örneğin, mantar

kaynaklı lakkaz, peroksidaz ve kitinaz enzimleri; çevre kirliliğinin azaltılmasında, tekstil endüstrisinde boyaların parçalanmasında ve gıda işlemede doğal katalizör olarak kullanılmaktadır (Zhuo et al., 2019). Bu enzimlerin çevre dostu özellikleri, biyoteknolojik süreçlerde sürdürülebilir üretim yaklaşımlarına önemli katkılar sağlamaktadır.

Biyoteknolojik açıdan dikkat çeken bir diğer uygulama alanı da ilaç sanayinde kullanıldığı kadar nanoteknoloji alanında da biyosentez yoluyla nanoparçacık üretimidir. Mantar ekstraktlarının indirgeme özelliği sayesinde gümüş, altın ve çinko oksit nanoparçacıklarının çevre dostu biçimde sentezlenmesi mümkündür (Clarance et al., 2020). Bu nanoparçacıklar, hem antimikrobiyal hem de antikanser etkilere sahip olup, ilaç taşıyıcı sistemlerde veya doku mühendisliğinde kullanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mantar ekstraktlarının farmasötik ürün geliştirmede doğal model sistemler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Doğal kaynaklı ürünlerin kimyasal stabilitelerinin yüksek olması, toksik etkilerinin düşük olması ve çevre dostu üretim süreçlerine olanak sağlaması, bu ekstraktları geleceğin biyoteknolojik ürünlerinin temeli haline getirmektedir (Zhuo et al., 2019).

2.10. *Volvopluteus gloiocephalus* Türünün Genel Özellikleri

2.10.1. Taksonomik sınıflandırma ve sistematik konum

Volvopluteus gloiocephalus, *Pluteaceae* familyasına ve *Volvopluteus* cinsine ait, saprofitik yaşam tarzı gösteren bir makromantar türüdür. Bu tür, taksonomik açıdan uzun yıllar boyunca *Pluteus* cinsine dahil edilmiş, daha sonra yapılan araştırmalarla ve moleküler filogenetik analizler sonucunda *Volvopluteus* cinsi altında yeniden sınıflandırılmıştır (Justo et al., 2011). Bu türün taksonomik sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Tablo 2.2. *Volvopluteus gloiocephalus*'un taksonomik özellikleri (Justo et al., 2011).

Taksonomik Basamak	Sınıflandırma
Âlem	Fungi
Şube	Basidiomycota
Sınıf	Agaricomycetes
Takım	Agaricales
Familya	Pluteaceae
Cins	<i>Volvopluteus</i>
Tür	<i>Volvopluteus gloiocephalus</i>

Türün bu yeniden konumlandırılması, hem morfolojik hem de ribozomal DNA sekanslarındaki farklılıklarla desteklenmiştir. Bu taksonomik revizyon, *Volvopluteus* cinsinin *Pluteus*'tan ayrılmasında belirleyici olan volva varlığı, spor baskısı özellikleri gibi ayırt edici morfolojik karakterlerin önemini ortaya koymuştur.



Şekil 2.4. *Volvopluteus gloiocephalus* (<https://mantarliyasam.com/volvopluteus-gloiocephalus/>)

2.10.2. Morfolojik özellikleri

Volvopluteus gloiocephalus, makroskopik olarak beyazımsı-gri, mukus kaplı şapka yüzeyi ile kolayca tanınabilen bir türdür. Genç örneklerde şapka kubbemsi, olgunlaştıkça düzleşmiş ve merkez kısmı hafifçe çöktür. Şapkanın çapı genellikle 5–15 cm arasında değişir.

Şapka yüzeyi nemli havalarda jelatinimsi ve parlak bir görünüm alırken, kuru koşullarda matlaşıp çatlayabilir (Justo et al., 2011).

Lamelleri serbest, sık ve belirgin olup, başlangıçta beyazımsı renkteyken olgunlaşma ile birlikte pembe tonlarına dönüşür. Spor baskısı pembe renklidir. Sporlar elipsoidal şekilli, ince duvarlı ve genellikle $7-8 \times 5-6 \mu\text{m}$ boyutlarındadır. Mikroskopik incelemelerde pleurocystidia ve cheilocystidia'nın bol miktarda bulunduğu, ayrıca pileipellis tabakasının jelatinimsi bir yapı gösterdiği bildirilmiştir (Justo et al., 2011).



Şekil 2.5. *Volvopluteus gloiocephalus* (<https://ultimate-mushroom.com/tr/edible/338-volvopluteus-gloiocephalus.html>)



Şekil 2.6. *Volvopluteus gloiocephalus* (<https://mantarliyasam.com/volvopluteus-gloiocephalus/>)

Tablo 2.3. *Volvopluteus gloiocephalus*'un morfolojik özellikleri (Justo et al., 2011)

Morfolojik Özellik	Açıklama
Şapka çapı	5–15 cm
Şapka rengi	Beyazımsı-gri, nemli iken jelatinimsi
Lameller	Serbest, sık, pembe tonlu
Spor boyutu	7–8 × 5–6 µm
Sap uzunluğu	10–20 cm
Volva	Belirgin, beyaz renkli
Spor baskısı	Pembe
Et rengi	Beyaz, kesildiğinde renk değiştirmez



Şekil 2.7. *Volvopluteus gloiocephalus* (<https://mantarliyasam.com/volvopluteus-gloiocephalus/>)

Sap kısmı genellikle 10–20 cm uzunluğunda ve 1–2 cm kalınlığında olup silindirik, bazen hafifçe şişkindir. Sapın tabanında belirgin, kalın ve beyaz renkli bir volva (kılıf) bulunur. Volva, bu türün en ayırt edici özelliklerinden biridir ve benzer *Pluteus* türlerinden ayrılmasında temel bir taksonomik karakterdir (Justo et al., 2011).

2.10.3. Ekolojik özellikleri ve yayılış alanı

Volvopluteus gloiocephalus, saprofitik (çürükçül) yaşam biçimine sahip bir türdür; yani ölü organik materyali ayrıştırarak beslenir. Genellikle çayır, mera, tarlalar, yol kenarları ve humusça zengin nemli topraklarda görülür. Özellikle gübreli araziler ve sığır otlakları bu tür için uygun mikrohabitatlardır (Kaygusuz et al., 2021).

Türkiye’de türün yayılışı üzerine yapılan çalışmalarda, *V. gloiocephalus*’un Batı Akdeniz, Ege ve Marmara Bölgelerinde doğal olarak yetiştiği bildirilmiştir. Antalya, Isparta, Muğla ve Balıkesir illerinde çeşitli habitatlardan toplanan örneklerin makroskobik ve moleküler olarak doğrulandığı belirtilmiştir (Kaygusuz et al., 2021).

Türün farklı ekolojik koşullarda yayılım gösterebilmesi, *V. gloiocephalus*'un çevresel adaptasyon yeteneğinin yüksek olduğunu ve Türkiye mikobiyotasında ekolojik açıdan önemli bir tür olduğunu ortaya koymaktadır (Kaygusuz et al., 2021).

Avrupa genelinde ise tür, genellikle ılıman iklim kuşağında bulunur. Kuzey Afrika, Orta Avrupa, İngiltere, İspanya ve İtalya gibi ülkelerde yaygın olarak rapor edilmiştir. Türün meyve verme dönemi Türkiye koşullarında Kasım–Mart ayları arasında yoğunlaşmaktadır (Kaygusuz et al., 2021).

Tablo 2.4. *Volvopluteus gloiocephalus*'un ekolojik özellikleri (Kaygusuz et al., 2021)

Ekolojik Özellik	Tanım
Beslenme tipi	Saprofitik (çürükçül)
Habitat	Çayır, otlak, humuslu topraklar, gübreli alanlar
Meyve verme dönemi	Kasım – Mart
İklim isteği	Ilıman ve nemli bölgeler
Türkiye’de yayılış	Batı Akdeniz, Ege, Marmara
Dünya yayılışı	Avrupa, Kuzey Afrika, Asya’nın batısı

2.10.4. Kimyasal içerik ve biyolojik önemi

Volvopluteus gloiocephalus'un içerdiği biyolojik aktif bileşikler son yıllarda yapılan çalışmalarla aydınlatılmaya başlanmıştır. Türün metanol ve etanol ekstraktlarında yüksek düzeyde fenolik bileşikler, flavonoidler, askorbik asit ve β -glukan tespit edilmiştir (Heleno et al., 2015b). Bu bileşiklerin antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca yapılan bazı çalışmalar, türün yağ asidi kompozisyonu bakımından da zengin olduğunu göstermektedir. *V. gloiocephalus* örneklerinden elde edilen ekstraktlarda linoleik asit (%42–48), oleik asit (%28–32) ve palmitik asit (%12–15) oranları saptanmıştır (Heleno et al., 2015b). Bu yağ asitleri, hücre zarının bütünlüğünün korunmasında, oksidatif stresin azaltılmasında bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Sonuç olarak *Volvopluteus gloiocephalus*, hem morfolojik hem de ekolojik açıdan ayırt edici özelliklere sahip, ülkemizde doğal olarak yetişen önemli bir makromantar türüdür. Zengin kimyasal içeriği, yüksek antioksidan kapasitesi ve biyolojik aktif bileşenleriyle dikkat çekmektedir. Bu özellikleri nedeniyle son yıllarda yapılan çalışmalarda türün antikanser, antimikrobiyal ve antioksidan potansiyeli

araştırılmaktadır. Türkiye florasında geniş bir dağılım göstermesi, bu türün yerel doğal kaynaklardan ilaç ve gıda bileşeni geliştirme çalışmalarında değerlendirilebileceğini göstermektedir (Kaygusuz et al., 2021)

Tablo2.5. *Volvophuteus gloiocephalus*'un ekolojik özellikleri (Heleno et al., 2015b)

Biyolojik Bileşikler	Tahmini Oran veya Aktivite	Biyolojik Etki
Fenolik bileşikler	15–22 mg GAE/g ekstrakt	Antioksidan
Flavonoidler	8–10 mg QE/g ekstrakt	Radikal süpürücü
β -glukan	5–7% kuru ağırlık	Bağışıklık sistemi uyarıcı
Linoleik asit	%42–48	Hücre zarını güçlendirici
Askorbik asit	2–4 mg/g	Antioksidan ve antimutajenik
Ergosterol	%1,2–1,8	Pro-vitamin D2 kaynağı

Bu bileşenler sayesinde *V. gloiocephalus*, yalnızca ekosistemlerde organik madde döngüsüne katkı sağlayan bir mantar değil, aynı zamanda fonksiyonel gıda ve tıbbi biyoteknoloji açısından da potansiyel bir doğal kaynak olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 2.6. *Volvophuteus gloiocephalus*'un bileşik özellikleri (Raşeta et al., 2011; Sadi et al., 2016; Karancı & Çetin, 2025)

Araştırmacı(lar)	Konu Başlığı	Elde Edilen Sonuçlar
(Raşeta et al., 2011)	<i>V. gloiocephalus</i> 'un fenolik bileşenleri ve antioksidan aktivitesi	Metanol ekstraktlarında yüksek fenolik içerik ve güçlü DPPH aktivitesi
(Raşeta et al., 2011)	Türün antikanser potansiyelinin incelenmesi	β -glukan ve ergosterol kaynaklı sitotoksik etki
(Sadi et al., 2016)	Sitotoksik potansiyelinin incelenmesi	HepG2 hücreleri üzerinde en yüksek sitotoksik etki
(Karancı & Çetin, 2025)	Batı Akdeniz türlerinin ekolojik dağılımı	Türün organik maddece zengin topraklarda yoğunlaştığı belirlendi

2.11. *Volvophuteus gloiocephalus* Üzerine Yapılmış Bilimsel Çalışmalar

Volvophuteus gloiocephalus, ekolojik açıdan yaygın olmasına rağmen farmakolojik özellikleri yeni yeni keşfedilen makromantar türlerinden biridir. Son yıllarda yürütülen çalışmalar, bu türün fenolik bileşikler, flavonoidler ve çeşitli polisakkaritler bakımından zengin bir kimyasal bileşime sahip olduğunu ve söz konusu

bileşiklerin hem antioksidan hem de antikanser mekanizmalarda etkili olabildiğini göstermektedir. Bu durum, *V. gloiocephalus*'u doğal biyolojik ajanlar arasında dikkat çeken bir konuma taşımaktadır.

2.11.1. Antioksidan aktiviteye yönelik bulgular

V. gloiocephalus üzerine yapılan ilk kapsamlı değerlendirmeler, türün DPPH, ABTS ve FRAP gibi yaygın antioksidan testlerinde anlamlı radikal süpürme kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Nitekim fenolik bileşik yoğunluğunun bu testlerde yüksek aktiviteyle pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmektedir (Glamočlija & Soković, 2017). Aynı çalışmada mantarın metanol ekstraktının özellikle hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerine karşı belirgin inhibisyon sağladığı, bunun da türün oksidatif stres koşullarında koruyucu etki gösterebileceği ifade edilmiştir.

Diğer bir araştırmada ise *V. gloiocephalus*'un toplam antioksidan kapasitesinin, bazı yaygın yenilebilir türlerle karşılaştırıldığında benzer veya daha yüksek değerlere ulaşabildiği gösterilmiştir (Heleno et al., 2015b). Ekstraktın yüksek fenolik içeriğinin lipid peroksidasyonunu baskıladığı ve oksidatif hasara karşı biyolojik sistemlerde dengeleyici etki sunduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, türün doğal bir antioksidan kaynağı olarak potansiyel taşıdığını desteklemektedir.



Şekil 2.8. *Volvopluteus gloiocephalus* (<https://mantarliyasam.com/volvopluteus-gloiocephalus/>)

2.11.2. Antikanser aktiviteye yönelik bulgular

Antioksidan kapasiteyle ilişkilendirilebilecek şekilde, *V. gloiocephalus* ekstraktlarının bazı kanser hücrelerinde sitotoksik ve antiproliferatif etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Popovic ve çalışma arkadaşları (2013), mantarın organik çözücü ekstraktlarının özellikle kolorektal (HCT-116) ve serviks (HeLa) kanser hücre hatlarında anlamlı düzeyde hücre canlılığını azalttığını ve bu etkinin doza bağlı olduğunu bildirmiştir. Araştırmada apoptoz göstergelerinde belirgin artış gözlenmiş, bunun hücre içi oksidatif dengeyi düzenleyen fenolik bileşiklerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Benzer şekilde Heleno ve arkadaşları (2015b), *V. gloiocephalus*'un hem antioksidan hem de antimitotik özelliklere sahip bileşikler içerdiğini, bu nedenle ekstraktın farklı solid tümör hücre hatlarında büyüme baskılayıcı etki gösterdiğini raporlamıştır. Çalışmada özellikle mitokondriyal membran potansiyelinin azalması ve kaspaz aktivitesinin artması gibi apoptotik mekanizmaların devreye girdiği tespit edilmiştir.

Bazı araştırmalarda türün antikanser etkisinin, yalnızca fenolik bileşiklerden değil, yapısal polisakkarit fraksiyonlarından da kaynaklanabileceği ifade edilmektedir. Polisakkarit fraksiyonlarının bağışıklık uyarıcı etkiler göstererek tümör mikroçevresinin baskılanmasına katkıda bulunduğu, aynı zamanda ROS düzeylerinin düzenlenmesiyle kanser hücrelerinde metabolik stres oluşturduğu belirtilmektedir (Liberal et al., 2023).

Özetle önceki çalışmalar ışığında *V. gloiocephalus*'un hem antioksidan hem de antikanser açıdan dikkate değer bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir. Türün fenolik ve polisakkarit içerikli ekstraktlarının oksidatif stresin kontrolü, hücre büyümesinin baskılanması ve apoptozun indüklenmesi gibi çok yönlü mekanizmalarla etkili olduğu anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, araştırmaların büyük çoğunluğunun in vitro düzeyde olması nedeniyle, türün farmakodinamik özelliklerinin ve güvenlik profilinin daha kapsamlı modellerde incelenmesi gerektiği açıktır. Bu nedenle *V. gloiocephalus*, gelecekte biyoteknolojik ve farmasötik uygulamalara aday türler arasında değerlendirilmektedir.

2.11.3. Oksidatif stresin modülasyonu

V. gloiocephalus'un fenolik bileşikler bakımından zengin ekstraktlarının kanser hücrelerinde reaktif oksijen türlerini (ROS) düzenleyerek hücresel strese müdahale ettiği bilinmektedir. Bu durum, hem DNA hasarı yanıtı üzerinde hem de hücre içi

metabolik denge üzerinde etkili olmaktadır. Stojković ve arkadaşlarının (2013) çalışması, mantar ekstraktının ROS seviyesini düşürdüğünü; bunun da özellikle oksidatif strese bağımlı proliferasyon mekanizmalarını baskıladığını göstermektedir. ROS'un azalmasıyla birlikte mitokondri bütünlüğünün bozulduğu ve apoptoz göstergelerinin tetiklendiği belirtilmektedir.

2.11.4. Mitokondriyal apoptozun indüklenmesi

Volvopluteus gloiocephalus ekstraktlarının kanser hücreleri üzerinde gösterdiği en temel etkilerden biri, hücrenin kendi programlı ölüm sürecini başlatan intrinsik (mitokondriyal) apoptoz yolunun aktive edilmesidir (Heleno et al., 2015b). Ekstraktın içerdiği fenolik bileşikler ve belirli polisakkarit fraksiyonları, apoptozu düzenleyen proteinlerin dengesini değiştirir. Bu bileşiklerin, hücre ölümünü baskılayan Bcl-2 düzeylerini düşürdüğü, buna karşılık apoptozu başlatan Bax proteinini artırdığı gösterilmiştir. Bcl-2/Bax oranındaki bu değişim, mitokondri dış zarının geçirgenliğini artırarak apoptozun başlangıcını tetikler (Heleno et al., 2015b).

Bu süreçle birlikte, mitokondriden sitoplazmaya sitokrom c salınımı gerçekleşir. Sitokrom c'nin sitoplazmaya geçmesi, apoptoz yolağının kilit enzimlerinden kaspaz-9'un aktivasyonuna, ardından da hücrenin yürütücü kaspazı olan kaspaz-3'ün aktive olmasına neden olur. Bu kademeli aktivasyon zinciri, hücrenin geri dönüşü olmayan şekilde apoptozu girdiğini göstermektedir (Heleno et al., 2015b).

Bu mekanizma bir araya geldiğinde, HeLa, HCT-116 ve MCF-7 gibi farklı solid tümör hücre hatlarında hücre canlılığının belirgin biçimde azaldığı bildirilmiştir (Heleno et al., 2015b). Aynı çalışmada mitokondriyal membran potansiyelinde ciddi bir çöküş gözlenmiş ve bu çöküşün, hücrenin enerji üretim dengesinin bozulduğunu ve apoptozun geri dönüşü olmayan evresine ulaşıldığını gösterdiği belirtilmiştir. Benzer çalışmalarda mantar kaynaklı fenolik bileşiklerin A549 (akciğer) ve U87 (glioblastoma) hücrelerinde reaktif oksijen türlerini (ROS) artırarak mitokondri membranını daha hassaslaştırdığı ve intrinsik apoptozu hızlandırdığı raporlanmıştır (Huang et al., 2021).

Sonuç olarak, *V. gloiocephalus* ekstraktları, protein dengesi, mitokondriyal stabilite ve ROS üretimi üzerindeki çok yönlü etkileri sayesinde birçok tümör hücre hattında intrinsik apoptozun güçlü bir indükleyicisi olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca ekstraktların sağlıklı hücreler üzerindeki sınırlı sitotoksik etkisi, *V. gloiocephalus*'un potansiyel bir doğal antikanser ajan kaynağı olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Heleno et al., 2015b; Chen et al., 2018).

2.11.5. Hücre döngüsünün baskılanması

Volvo pluteus gloiocephalus üzerine yapılan araştırmalar, bu türden elde edilen ekstraktların hücre döngüsünü doğrudan etkileyebildiğini göstermektedir. Bulgular, özellikle hücrelerin G0/G1'den S fazına geçişinin sıkı bir biçimde düzenlendiğini ortaya koymaktadır. Heleno ve çalışma arkadaşları (2015b), ekstrakt uygulamasının hücre çoğalmasını destekleyen siklin D1 ve CDK4 proteinlerinin üretimini azalttığını bildirmiştir. Aynı çalışma, buna karşılık hücre döngüsünü yavaşlatan p21 ve p27 gibi düzenleyici proteinlerin seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu da göstermiştir. Bu biyokimyasal değişiklikler, tümör hücrelerinin kontrolsüz şekilde çoğalmasını engelleyen önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Bu durum, hücre döngüsünün özellikle G1 fazında duraklatılmasına yol açarak DNA sentezine geçişi baskılamaktadır. Dolayısıyla *V. gloiocephalus* ekstraktlarının, hücre döngüsü düzenleyicileri üzerinden antikanser etkisini güçlendirdiği ve tümör progresyonunu sınırlandırmada etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.11.6. Proliferasyon ve metastazla ilişkili sinyal yollarının düzenlenmesi

V. gloiocephalus' un antikanser etkisinde doğrudan sinyal iletim mekanizmalarının da kritik rol oynadığı görülmektedir. Özellikle NF- κ B, MAPK ve PI3K/Akt gibi proliferasyon ve inflamasyon temelli yolağın baskılandığı bildirilmektedir. Stojković ve çalışma arkadaşları (2013), ekstraktın PI3K/Akt yolağını inhibe ederek hücre büyümesini sınırladığını, aynı zamanda antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunu düşürdüğünü göstermiştir. NF- κ B'nin inhibisyonu ise tümör mikroçevresinde inflamatuvar yanıtı azaltarak kanser hücrelerinin hayatta kalma avantajını zayıflatmaktadır.

Ayrıca ekstraktların metastaz göstergesi olan MMP-2 ve MMP-9 aktivitelerinde düşüşe neden olduğu; bunun hücrelerin invazyon kapasitesini sınırladığı raporlanmıştır (Stojković et al., 2013). Bu durum, türün yalnızca proliferasyonu değil, aynı zamanda metastatik potansiyeli de hedef aldığını düşündürmektedir.

2.11.7. İmmünomodülasyon ve tümör mikroçevresine etkiler

Polisakkarit fraksiyonlarının immünmodülatör etkileri, *V. gloiocephalus'* un antikanser aktivitesinin dolaylı fakat önemli bir bileşenidir. Bazı polisakkaritlerin makrofaj aktivasyonunu artırarak immün yanıtı güçlendirdiği ve tümör mikroçevresinde sitotoksik yanıtı desteklediği bildirilmektedir (Petrović et al., 2015). Bu etki,

antioksidan mekanizmalarla birleştğinde kanser hücrelerine yönelik baskının daha güçlü hale gelmesine katkı sağlamaktadır.

Mevcut çalışmalar, *V. gloiocephalus* ekstraktlarının kanser hücrelerinde çok katmanlı bir biyolojik etki profili sergilediğini açıkça göstermektedir. Tütün fenolik bileşikler ve polisakkaritler aracılığıyla hem hücre içi oksidatif dengeyi düzenlediği hem de proliferatif sinyal yollarını baskıladığı görülmektedir. Apoptozun indüklenmesi, hücre döngüsünün durdurulması ve metastazla ilişkili göstergelerin azalması, bu mantarı potansiyel bir antikanser ajan olarak öne çıkarmaktadır. Tütün daha iyi anlaşılması için farmakodinamiği, biyoyararlanımı ve toksisite profili üzerine daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca in vivo modellerde ve klinik öncesi çalışmalarda elde edilecek veriler, *V. gloiocephalus* kaynaklı biyoaktif bileşiklerin terapötik etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

2.12. *Volvopluteus gloiocephalus*'un Farklı Kanser Hücrelerinde Sitotoksik Etkileri

Makromantarlar arasında öne çıkan *Volvopluteus gloiocephalus*, antikanser çalışmalarında özellikle in vitro hücre kültürü modelleri üzerinde kapsamlı biçimde değerlendirilmektedir. Bu tütün ekstraktlarının sitotoksik etkileri; hücre ölümü, proliferasyonun baskılanması, ROS dengesinin değiştirilmesi ve apoptotik yolların aktive edilmesi gibi birçok biyomekanizma üzerinden ortaya çıkmaktadır. Literatür, etki şiddetinin ekstrakt tipi, metabolit profili ve uygulanan hücre hattına göre değişiklik gösterebildiğini vurgulamaktadır.

2.12.1. MCF-7 meme kanseri hücreleri

V. gloiocephalus ekstraktlarının fenolik bileşikler ve β -glukan benzeri polisakkaritler bakımından zengin fraksiyonları, MCF-7 hücrelerinde doza bağlı sitotoksik etki göstermektedir (Xu, 2013). Hücre canlılığındaki azalmanın, özellikle:

- mitokondriyal apoptotik yolun aktive edilmesi,
- kaspaz sinyallerinin tetiklenmesi,
- ROS düzeylerinin kontrol edilmesi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Bu

durum, tütün meme kanseri hücrelerinde proliferasyonu doğrudan sınırlandırabildiğini göstermektedir.

2.12.2. A549 akciğer kanseri hücreleri

A549 hücre hattı üzerinde yapılan çalışmalarda *V. gloiocephalus* ekstraktlarının:

- reaktif oksijen türlerini (ROS) düzenlediği,
- kaspaz-3 ve kaspaz-9 gibi ana apoptotik enzimleri aktive ettiği,
- mitokondriyal membran bütünlüğünde bozulmaya yol açtığı belirtilmiştir (Shreya et al., 2023). Ayrıca ekstraktların MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiş olup, bu durum akciğer kanseri hücrelerinin invazyon kapasitesinin zayıflaması anlamına gelmektedir.

2.12.3. HeLa serviks kanseri hücreleri

HeLa hücrelerinde yapılan in vitro incelemelerde, *V. gloiocephalus* ekstraktlarının:

- hücre membran bütünlüğünü bozduğu,
- intracellüler ROS seviyelerinde düzenlenmeye yol açtığı,
- mitokondriyal apoptozu aktive ettiği saptanmıştır (Acrani et al., 2010).

2.12.4. HT-29 kolorektal kanser hücreleri

HT-29 hücre hattında *V. gloiocephalus* ekstraktlarının:

- NF-κB sinyal yolunu baskıladığı,
- PI3K/Akt proliferasyon aksını inhibe ettiği,
- apoptozu ve kaspaz aktivasyonunu güçlendirdiği bildirilmiştir (Barbosa et al., 2020).

2.13. Genel Değerlendirme

Literatürdeki veriler, *Volvopluteus gloiocephalus*'un farklı kanser hücre hatlarında (MCF-7, A549, HeLa ve HT-29) belirgin sitotoksik ve antioksidan aktiviteler sergilediğini göstermektedir.

Elde edilen sonuçlar, *V. gloiocephalus*'un in vitro koşullarda güçlü bir antikanser aday tür olduğunu göstermekte; ancak bileşiklerin izolasyonu, biyoyararlanım profili, toksisite ve in vivo etkinlik gibi konularda daha kapsamlı farmakolojik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu da belirtilmektedir (Barbosa et al., 2020; Shreya et al., 2023).

3. YÖNTEM

3.1. Materyal ve Metod

Çalışmanın ana materyalini, Akdeniz Anadolu Bölgesinde ekolojik şartların mantar gelişimine en uygun olduğu ilkbahar ve sonbahar aylarında yapılan arazi çalışmalarından elde edilen mantar örnekleri oluşturmaktadır. Bu amaçla çalışma alanları belirlendi, makromantar örnekleri toplandı, laboratuvar çalışmalarında türlerin teşhisi yapıldı. Laboratuvar çalışmalarında ise, makromantarların teşhisi için dijital görüntüleme sistemi/Leica, binoküler mikroskop gibi laboratuvar alet ve ekipmanları ile sarf malzemeler kullanıldı. Yapılan analizler ve teşhis sonrasında çalışmaların geri kalan kısmı olan antioksidan ve antikanser aktivite tayinleri için mantar türü olan *Volvopluteus gloiocephalus* belirlendi. Teşhisi yapılan makromantarların etanol, metanol ve su ekstraktları hazırlandı ve antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi için Rel-Assay Diagnostics Kitleri, deney tüpleri, piset, mezür, vial, pipet, tartım cihazları gibi laboratuvar alet ve ekipmanları ile sarf malzemeler kullanıldı. Bu mantar türlerinin hepsinin ayrı ayrı etanol, metanol ve su ekstraktları hazırlandı. Ayrıca, çalışma için belirlenen bu mantar türünün antikanser özelliklerinin belirlenmesi için, A549 (adenokarsinomik akciğer kanseri human alveolar basal epithelial), Hep G2 insan karaciğer (hepatocellular) karsinoma, HT-29 kolon kanseri (adenokarsinoma), MCF7 (meme tümörü, ductal karsinoma, hormon pozitif), MDA-MB-453 (meme karsinoma, metastatik, triple negative), NIH-OVCAR-3 ovarium CA (adenokarsinoma, progresif, çoklu ilaç dirençli), SKOV-3 metastatik ovarian karsinoma, U87-MG glioblastoma multiforme (Grade 4 beyin tümörü) ve ARPE19 retinal pigment epitel hücresi, HaCaT deri keratinosit hücrelerinden oluşan 10 farklı hücre hattı kullanıldı.

3.2. Çalışma Alanının Belirlenmesi

Çalışmamızın amaçları doğrultusunda Fethiye, Kaş, Demre-Finike-Kumluca, Kemer; deniz kenarı ve yaylaları, Hisarçandır, Korkuteli-Elmalı, Serik-Manavgat-Alanya deniz kenarı ve yaylaları, Gündoğmuş-Akseki-İbradı, Gazipaşa ile bu bölgedeki koruma alanlarında mantarlar toplandı.

3.3. Deneme Deseni ve Örneklem Yöntemi

İlkbahar ayları (Mart, Nisan Mayıs veya Haziran) ve sonbahar aylarında (Eylül, Ekim, Kasım veya Aralık) arazi çalışmaları yapıldı. Makromantar gelişiminin en yoğun olabileceği yerler belirlendi. Bu alanların belirlenmesinde etkili olacak unsurlar; orman

yapısı, ormanın yaşı, kapalılık durumu, orman altı vejetasyonu, ormanın bakısı, yükseklik gibi unsurlardır. Ardından bu alanlarda makromantar örnekleri orman toprak üstü katmanını oluşturan yaprak döküntüleri ve kırılmış dökülmüş ağaç dalları üzerinde veya arasında, odunlu bitkilerin gövdeleri üzerinde, kesilmiş ağaç kütükleri üzerinde, yaylalarda çayırılık alanlarda, hayvan dışkıları üzerinde, akarsu ve dere kıyılarında detaylı bir şekilde arandı. Arazi çalışmasında bölgenin arazi yapısı göz önüne alınarak makromantarların yetişmesine elverişli alanlar belirlenip bu bölgelerden örnekler toplandı.

Makromantarların antioksidan özellikleri Rel-Assay Diagnostics Kitler ile belirlendi ve Oksidatif Stres İndexleri (OSI) hesaplandı. Mantar örnekleri ekstraktlarının antikanser aktiviteleri yukarıda belirtilen kanser türlerinin farklı hücre hatları üzerinde çalışıldı.

3.3 Arazi Çalışmaları

Arazi çalışmalarında tespit edilen makromantarların doğal ortamında morfolojik, ekolojik ve yetiştirme yeri özellikleri arazi kayıt defterine not edildi. Toplanan örnekler arazi bilgi defterine kaydedilirken, her makromantar örneğine kayıt numarası verildi, laboratuvar ortamına getirildi.

Araziden tam alan taraması yöntemi ile toplanan makromantarların, bulundukları arazi özellikleri ile morfolojik özellikleri kaydedilip (habitat, substrat, renk, koku, tat, kortinası olup olmadığı, süte sahip olup olmadığı, himenyum yapısı vb) gerekli kimyasal deneyler uygulandıktan sonra (Schäffer reaksiyonu, KOH reaksiyonu, HCL reaksiyonu, Amonyak reaksiyonu, Demir Sülfat testi) alüminyum folyo içine yerleştirilerek arazi kayıt numarası ile birlikte Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne getirildi. Arazi dönüşü her çalışma günü sonunda makromantar örnekleri, kurutucularda kurutma işlemine tabi tutuldu ve her biri kilitli naylon torba içerisine konuldu ve daha sonra tür teşhisleri yapıldı.

3.4. Laboratuvar Çalışmaları

3.4.1. Makromantar örneklerinin teşhisi

Bölgelerden toplanan makromantar örnekleri Akdeniz Üniversitesi Mikoloji Laboratuvarına getirildi. Kurutulan örnekleri, parazit yumurtalarından korumak için derin dondurucuda saklandı. Örneklerin teşhisi için laboratuvarda mikroskopik çalışmalar yapıldı.

Laboratuardaki mikroskopik çalışmalar için ise stereomikroskop, binoküler mikroskop ve spor fotoğraflarının çekilmesi için kameralı görüntüleme sistemi kullanıldı. Makromantarların teşhisi ve saklanması esnasında değişik kimyasal maddeler (Schäffer reaksiyonu, KOH reaksiyonu, HCL reaksiyonu, Amonyak reaksiyonu, Demir Sülfat testi) kullanıldı

Tr teşhisi değişik referans kitaplara göre yapıldı (Breitenbach & Kränzlin 1984-1995; Bresinsky & Besl 1990; Dähneke 1993). Teşhis işleminden sonra kurutma ünitesinde kurutularak tartımları yapıldı. Antikanser ve Antioksidan tayini için en az 200 gr kuru ağırlıkta toplanabilen tür çalışmaya alındı. Teşhis sonrası tasnifi yapılan örneklerden makromantarın antioksidan kapasitelerinin tespiti, Antalya Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Laboratuvarlarında, antikanser özelliklerinin tayini ise Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Hücre Kültürü Laboratuvarlarında yapıldı.

3.4.2. Makromantarların total antoksidan (TAS) ve total oksidan (TOS) aktivite tayini

Makromantarların, EtOH ekstresinin TAS ve TOS değerleri, Rel Assay kitleri (Assay Kit Rel Diagnostics, Türkiye) kullanılarak belirlendi. TAS değeri için kalibratör Trolox kullanıldı ve sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L cinsinden gösterildi. TOS değeri için Kalibratör H₂O₂ hidrojen peroksit kullanıldı ve sonuçlar mol H₂O₂ eşdeğeri/L olarak gösterildi. (Erel 2004; Erel 2005). OSI (oksidatif stress indexi) değerleri hesaplandı.

3.5. Antikanser zelliklerin Belirlenmesi

Volvopluteus gloiocephalus mantar türünün antikanser özelliklerinin belirlenmesi için, A549 (adenokarsinomik akciğer kanseri human alveolar basal epithelial), Hep G2 insan karaciğer (hepatocellular) karsinoma, HT-29 kolon kanseri (adenokarsinoma), MCF7 (meme tümörü, ductal karsinoma, hormon pozitif), MDA-MB-453 (meme karsinoma, metastatik, triple negative), NIH-OVCAR-3 ovarium CA (adenocarcinoma, progresif, çoklu ilaç dirençli), SKOV-3 metastatik ovarian karsinoma, U87-MG glioblastoma multiforme (Grade 4 beyin tümörü) ve ARPE19 retinal pigment epitel hcreti, HaCaT deri keratinosit hücrelerinden oluşan 10 farklı hücre hattı kullanıldı. Yapılan n çalışmalarımız neticesinde deri, prostat, tiroit ve mide kanseri hücre hatlarında hiçbir etki görülmediği için çalışmanın daha sonraki

aşamalarına bu hücre hatları dahil edilmedi. Çalışmada kullanılan Hücre hatlarına ait detaylı bilgi aşağıda verilmiştir.

3.6. Çalışmada Kullanılan Hücre Hatları

Çalışmada lyofilize mantar ekstraktları uygulanan hücre hatları aşağıda belirtilmiştir:

Akciğer CA, adenokarsinoma

Kullanılan hücre:

A549 (CCL-185- ATCC), adenokarsinomik akciğer kanseri human alveolar basal epithelial

Karaciğer CA, adenokarsinoma

Kullanılan hücre:

Hep G2 (HB-8065 – ATCC) insan karaciğer (hepatocellular) karsinoma

Kolorektal CA, karsinom, adenokarsinom grubu

Kullanılan hücre:

HT-29 (HTB-38- ATCC) Kolon kanseri, adenokarsinoma

Meme CA, karsinom, adenokarsinom, tümör grubu:

Kullanılan hücreler:

MCF7 (HTB-22- ATCC) Meme tümörü, ductal karsinoma, hormon pozitif

MDA-MB-453 (HTB-131- ATCC) meme karsinoma, metastatik, triple negative

Ovarium CA, karsinom, adenokarsinom grubu

Kullanılan hücreler:

NIH-OVCAR-3 (HTB-161- ATCC) Ovarium CA, adenokarsinoma, progresif, çoklu ilaç dirençli

SKOV-3 (HTB-77- ATCC) ovarian karsinoma, metastatik

Beyin CA, karsinom, adenokarsinom, tümör grubu:

Kullanılan hücre:

U87-MG (HTB-14 – ATCC) Glioblastoma multiforme, Grade 4 beyin tümörü

Sağlıklı hücre, kontrol grubu

Kullanılan hücreler:

ARPE19 (CRL-2302- ATCC) sağlıklı retinal pigment epitel hücresi

HaCaT: Sağlıklı deri keratinosit hücre serisi

3.7. Hücre Hatlarının Kültürü ve Pasajı

Hücre hatları literatürde önerildiği şekilde her birisi için kendi spesifik besi yerleri olan EMEM low glukoz, EMEM, DMEM, DMEM: F12, F12-K ve RPMI 1640 besi yerlerinde kültüre alındı. Bu kültürler içerisine yine hücre hatlarına uygun olarak %8-10 FBS, 2 mM L-glutamine ve %1 penicillin/streptomycin katkı maddeleri ve antibiyotik katılarak tam medyumlar hazırlandı. Kanseri ve sağlıklı hücreler steril inkübatörlerde 37°C sıcaklıkta ve % 5 CO₂ içeren inkübatörde yetiştirildi. Çalışmaların tümünde hücre hatlarının 5-10. pasajlarından başlandı ve en çok 15-20. pasajda çalışma sonlandırıldı.

3.8. Mantar Ekstraktlarının Kanseri ve Sağlıklı Hücreler Üzerinde IC₅₀ Dozlarının Belirlenmesi

Çalışmada mantarın etanol (A), metanol (B) ve su (C) lyofilize tozları kullanıldı. Bu tozların stok solüsyonları %10 etanol, %10 metanol ve su kullanılarak 100 mg/ml olacak şekilde hazırlandı. Bu kapsamda lyofilize tozlar tartılarak steril falkon tüplere konuldu ve çalkalayıcı inkubatörde oda sıcaklığında karanlık ortamda 3 saat 100 rpm'de çalkalandı. Her 10 dakikada bir tüpler alt üst edilmiş, aynı zamanda 1 dakika vortekslendi. 3 saat sonunda tüpler 10.000 rpm'de 4°C sıcaklıkta 5 dakika santrifüj edilmiş süpernatant alınarak, önce 0.45 sonra 0.22 µm şırınga ucu filtreden geçirilerek steril eppendorf tüplerine porsiyonlandı. Her çalışma için 100 mg/ml stok solüsyon taze olarak hazırlandı, bunlar porsiyonlanarak 4°C de karanlıkta tutuldu ve vakit geçirilmeden uygulaması yapıldı. Yapılan uygulamalarda flaklarda ya da pleyt kuyucuklarında taşıt madde olarak yukarıda stok solüsyonun hazırlanmasında kullanılan %0.1 etanol (A grupları için), % 0.1 (B grupları için) ve su (C grupları için) kullanıldı.

Mantar ekstraktlarının IC₅₀ dozlarının belirlenmesi için kanseri ve sağlıklı hücre hatları, 96-kuyucuklu kültür kaplarında (plate) hücrelerin çoğalma hızlarına uygun olarak 5000-10000/kuyucuk olacak şekilde otomatik multipipetler ile ekildi. Bir gece (yaklaşık 16 saat süre) sonunda mantar ekstraktları, 0-1000 µg/ml doz aralıklarında seri sulandırım ile elde edilen 6 farklı konsantrasyonda uygulandı ve plâterler 48 saat süresince inkübasyona bırakıldı. MTT hücre canlılığı analizinde, her bir mantar ekstraktı ve taşıt kontrol grupları 6 kuyucuktan oluşturuldu. İnkübasyon sonrası hücre sağkalım (viyabilite) analizleri için MTT testi yapıldı. Bunun için 5 mg/ml dozunda hazırlanan “Yellow tetrazolium MTT (3-(4, 5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-

diphenyltetrazolium bromide)” test solüsyonu 10 µl/kuyucuk olacak şekilde tüm kuyucuklara pipetlendi. Daha sonra plateler 4 saat inkubasyona bırakılmış, inkubasyon sonrasında kuyucukların içindeki besi yerleri tamamen uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 200µl ultra püre DMSO (Merk, USA) eklenerek, karanlık koşulda çalkalayıcı inkubatörde 1 saat beklendi. Bu süre sonunda bu plateler Multiskan GO mikropilaka okuyucu (Thermo Scientific, USA) ile 492 ve 650 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okundu. Taşıt made uygulanan kontrol grubundan elde edilen değer %100 canlılık olarak baz alınarak karşılaştırmalı canlılık oranı şeklinde belirlendi. Kontrol ve deneme gruplarında her bir tümör hücre serisi %50’nin altında ölüm görülen gruplarda mantar ekstraktları için IC₅₀ değerleri SPSS 20 istatistik paket program ile Probit analizi kullanılarak hesaplandı.

3.9. Tali Image Based Sitometre Mitokondrial Membran Probe Boyama

Çalışmada apoptoz mekanizmasının önemli bir biyomarkerı olan mitokondrial membran potansiyeli eBioscience JC-1 Mitochondrial Membrane Potential Dye (Thermo Scientific, USA) kullanılarak belirlendi. Bu kapsamda hücreler 25’lik hücre kültür flasklarına ekildi, sonra flaskların % 60’ı doluncaya kadar beklendi. Daha sonra hücreler logaritmik faza geçtiğinde tüm mantar ekstraktlarının 300 µg/ml dozu uygulanmış, kontrol gruplarında ise taşıt madde A, B ve C için sırasıyla %0,1 etanol, %01 metanol ve su mantar ekstraktları ile aynı hacim olacak şekilde eklendi ve 48 saat inkubasyonda tutuldu. Sonra bu hücreler Tripsin ile kaldırılarak santrifüj edildi ve hücre pelletleri toplandı. Yaklaşık 0.5×10^6 hücre her bir hücre serisi için kullanılan besi yeri içerisine 2.5 µg/ml doz olacak şekilde JC-1 boyası eklendi ve hücreler bu boyalı besi yeri ile yeniden sulandırıldı. Oda şartlarında 10 dakika beklenmiş ve bu hücreler 2 kez dPBS (Gibco, USA) ile yıkandıktan sonra, tali slaytlarına konularak 530-590 nm dalga boylarında kırmızı ve yeşil filtreler ile ölçüldü ve Tali image based sitometrenin oransal kantitasyon opsiyonu kullanılarak sonuçlar kırmızı/yeşil floresan oranı şeklinde elde edildi.

3.10. Işık ve Floresan Mikroskobu

Mantarın ekstraktlarının hücreler üzerindeki etkilerini morfolojik düzeyde değerlendirmek amacıyla ışık mikroskobu kullanılmıştır. Ekstrakt uygulaması sonrası hücrelerde meydana gelen şekil değişiklikleri, hücre yoğunluğu ve adezyon durumları incelenmiştir. Hücre ölümü ve mitokondriyal bütünlükte oluşan değişimlerin görsel

olarak doğrulanması amacıyla floresan mikroskobu kullanılmıştır. Bu kapsamda, apoptozla ilişkili hücresel değişiklikler; hücre büzülmesi, membran bütünlüğünün bozulması ve nükleer kondensasyon gibi morfolojik kriterler üzerinden değerlendirilmiştir. Floresan boyalar kullanılarak mitokondriyal membran potansiyelindeki değişimler ve çekirdek yapısındaki bozulmalar net bir şekilde görüntülenmiştir. Elde edilen mikroskobik bulgular, biyokimyasal ve moleküler analiz sonuçlarını destekleyici nitelikte olup, ekstraktların hücre ölümü üzerindeki etkilerinin bütüncül olarak yorumlanmasına olanak sağlamıştır.



4. BULGULAR

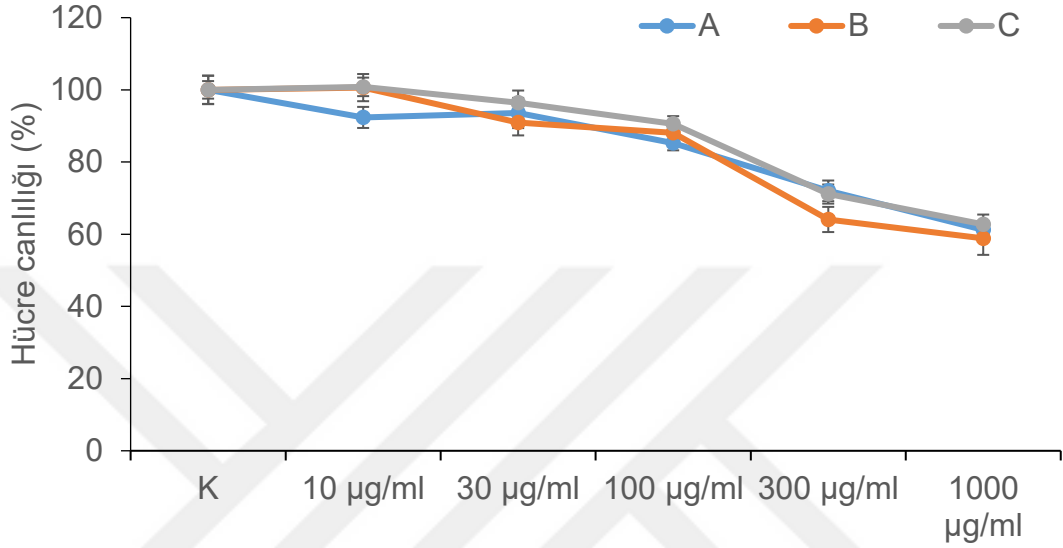
Bu çalışma kapsamında belirlenen *Volvopluteus gloiocephalus* türü 10 farklı hücre hattında etanol, metanol ve su ekstraktları A549 (adenokarsinomik akciğer kanseri human alveolar basal epithelial), Hep G2 insan karaciğer (hepatocellular) karsinoma, HT-29 kolon kanseri (adenokarsinoma), MCF7 (meme tümörü, ductal karsinoma, hormon pozitif), MDA-MB-453 (meme karsinoma, metastatik, triple negative), NIH-OVCAR-3 ovarium CA (adenocarsinoma, progresif, çoklu ilaç dirençli), SKOV-3 metastatik ovarian karsinoma, U87-MG glioblastoma multiforme (Grade 4 beyin tümörü), ARPE19 retinal pigment epitel hücresi, HaCaT deri keratinosit hücre serilerinde çalışıldı.

4.1. A549, Adenokarsinomik Akciğer Kanseri Hücre Serisi Antikanser Aktivitesi

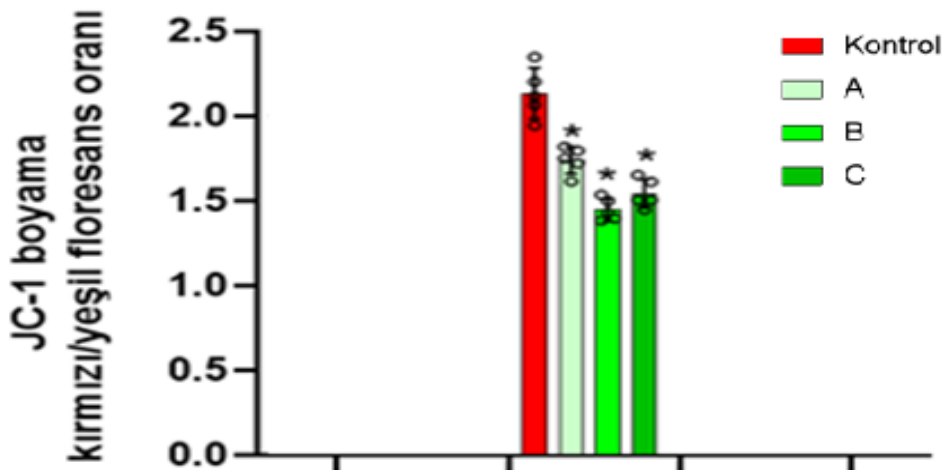
Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının A549 hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 1’de; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 2’de; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 1’de; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve *P* önem seviyesi değerleri ise Tablo 2’de verilmiştir.

A549 akciğer kanseri hücre hattında, 0–1000 µg/ml aralığında seri sulandırımalar ile hazırlanan altı farklı konsantrasyonda uygulanan *Volvopluteus gloiocephalus* mantarına ait etanolik (A), metanolik (B) ve sulu (C) ekstraktların 48 saatlik etkileri değerlendirildiğinde, tüm ekstraktların doz artışına bağlı olarak hücre canlılığında azalma oluşturduğu ve belirgin bir doz–yanıt ilişkisi sergilediği görülmüştür. Kontrol grubunda hücre canlılıklarının %100 civarında ve düşük standart sapma değerleri ile seyretmesi, çalışmanın güvenilirliğini doğrulamaktadır. Düşük dozlarda (10–30 µg/ml) etanol ve su ekstraktlarının hücre canlılığı üzerinde sınırlı bir etkisi bulunurken, metanol ekstraktı 10 µg/ml’de hafif bir artış göstermiş, 30 µg/ml’de ise anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Orta doz olan 100 µg/ml’de tüm ekstraktlar hücre canlılığını düşürmüş olup, en belirgin inhibisyon etanol ekstraktında gözlenmiştir. Dozun 300 µg/ml’ye yükseltilmesiyle özellikle mtanol ekstraktının sitotoksik etkinliğinin güçlendiği ve canlılık oranını %64,09 seviyesine kadar düşürdüğü belirlenmiştir. En yüksek konsantrasyon olan 1000 µg/ml’de ise üç ekstrakt da belirgin sitotoksikite göstermiş; etanol, metanol ve su ekstraktlarında canlılık değerleri sırasıyla %61,22, %58,86 ve %62,74 olarak ölçülmüştür. Bu bulgular, ekstraktların tamamının A549 hücrelerinde

sitotoksik potansiyele sahip olduğunu ve etkilerin ekstrakt türüne göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Genel değerlendirme yapıldığında, etanol ekstraktının(A) tüm doz aralığında daha dengeli ve istikrarlı bir inhibisyon profili sergilediği, metanol ekstraktının (B) yüksek dozlarda en güçlü sitotoksik etkinliği oluşturduğu, su ekstraktının (C) ise üçü arasında en ılımlı etkinliği gösterdiği görülmektedir.



Şekil 4.1. A549 akciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir)



Şekil 4.2. A549 akciğer kanseri hücre serisinde 300 µg ml⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin(C) uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları. (n=5; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, P<0.05

Çalışmada, 300 µg/ml konsantrasyonunda uygulanan mantar ekstratlarının (etanolik, metanolik ve sulu) A549 akciğer kanseri hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyelini ($\Delta\Psi_m$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşürdüğü belirlenmiştir. *V. gloiocephalus* türüne ait tüm ekstrakt türlerinde gözlenen bu düşüş, mitokondriyal bütünlüğün bozulduğunu ve intrinsik apoptotik yolların aktive olduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular, ekstraktların hücre canlılığındaki azalmaya ek olarak mitokondriyal düzeyde de apoptotik sinyal oluşturduğunu ve söz konusu mantar türünün A549 hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon aracılı antikanser potansiyele sahip olabileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.1. A549 akciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)

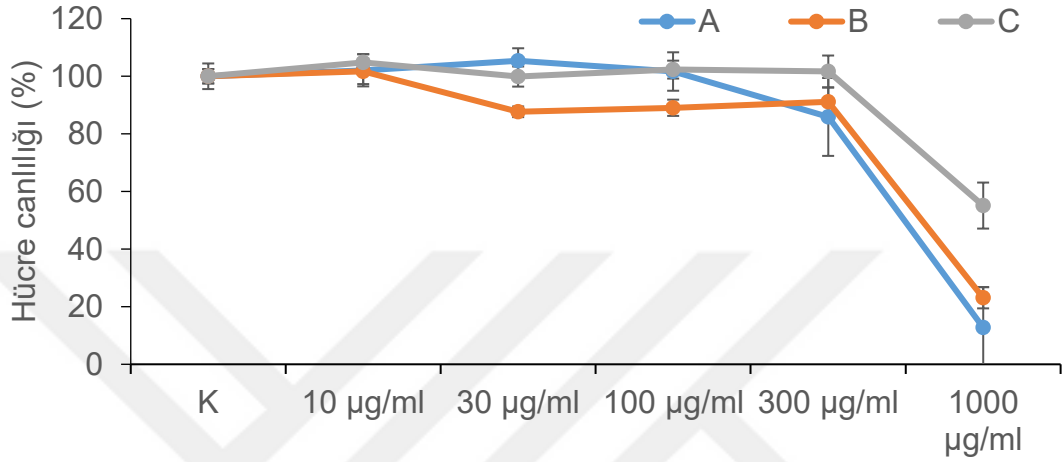
	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	3,89	100,00	3,97	100,00	2,43
10 ug/ml	92,36	2,92	100,62	3,76	100,82	2,56
30 ug/ml	93,59	4,18	90,96	3,58	96,43	3,38
100 ug/ml	85,24	2,00	88,11	3,13	90,57	2,15
300 ug/ml	72,02	2,86	64,09	3,49	71,13	2,64
1000 ug/ml	61,22	1,41	58,86	4,57	62,74	2,71

Tablo 4.2. A549 akciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

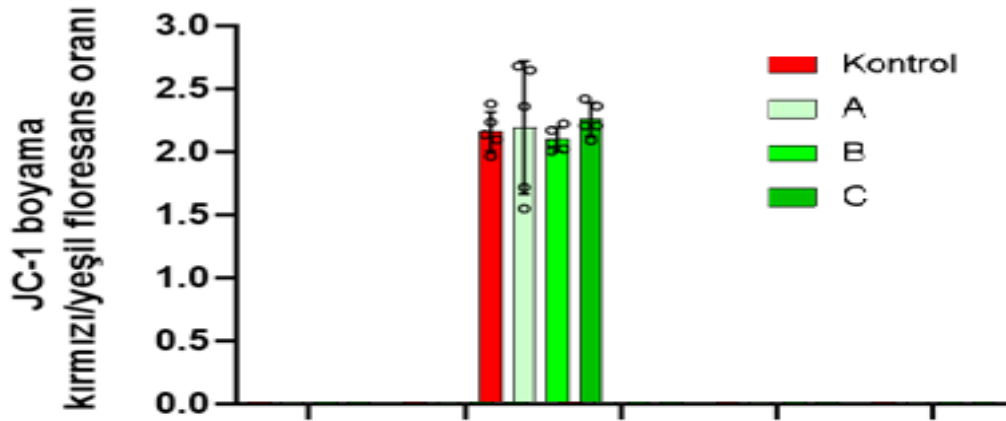
	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	7,63903*	0,002	-0,62089	1,000	-0,82263	0,994
10 ug/ml	6,41317*	0,011	9,04087*	0,003	3,57143	0,220
30 ug/ml	14,76435*	0,000	11,88936*	0,000	9,43018*	0,000
100 ug/ml	27,98066*	0,000	35,90903*	0,000	28,87239*	0,000
300 ug/ml	38,78356*	0,000	41,14409*	0,000	37,25923*	0,000
1000 ug/ml	-7,63903*	0,002	0,62089	1,000	0,82263	0,994

4.2. HepG2 İnsan Karaciğer (hepatocellular) Karsinoma Antikanser Aktivitesi

Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının HepG2 hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 3'te; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 4'te; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 3'te; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve *P* önem seviyesi değerleri ise Tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 4.3. HepG2 karaciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir)



Şekil 4.4. HepG2 karaciğer kanseri hücre serisinde 300 µg ml⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, *P*≤0.05

Mantar ekstraktlarının, karaciğer kanseri hücre serisi olan HepG2 hücre serileri üzerinde farklı etkiler oluşturduğu belirlendi. Etanol, metanol ve su bazlı ekstraktlarının tümünün, *V. gloiocephalus* türünün özellikle etanol ve metanol ekstresinin IC50 değeri

verdiği ve etkili bir şekilde karaciğer kanser serisi olan HepG2 proliferasyonunu azalttığı belirlendi. Probit analiz sonucu *V. gloiocephalus* etanol ve metanol örneklerin IC 50 değerleri 517.03 ve 668.71 $\mu\text{g ml}^{-1}$ olarak hesaplandı.

JC-1 kırmızı/yeşil floresans oranları, kontrol grubu ile A (etanolik), B (metanolik) ve C (sulu) *V. gloiocephalus* ekstraktları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Her bir ekstrakt grubundaki hata çubuklarının (standart sapma) kontrol ile büyük ölçüde örtüşmesi istatistiksel farklılığın bulunmadığına işaret etmektedir. Dolayısıyla, 300 $\mu\text{g/ml}$ dozunda JC-1 analizine göre ekstraktların mitokondriyal membran potansiyelinde belirgin bir değişim oluşturmadığını, yani bu spesifik ölçüm noktasında mitokondriyal bütünlüğün büyük oranda korunduğunu düşündürmektedir.

Tablo 4.3. HepG2 karaciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	11,69	100,00	13,61	100,00	6,96
10 $\mu\text{g/ml}$	88,53	18,21	103,60	17,39	100,33	13,74
30 $\mu\text{g/ml}$	91,48	17,52	113,10	34,50	106,80	18,56
100 $\mu\text{g/ml}$	82,65	17,75	111,61	36,13	101,37	20,61
300 $\mu\text{g/ml}$	61,52	8,95	79,79	10,06	73,76	8,17
1000 $\mu\text{g/ml}$	55,79	5,16	68,68	5,88	64,98	5,05

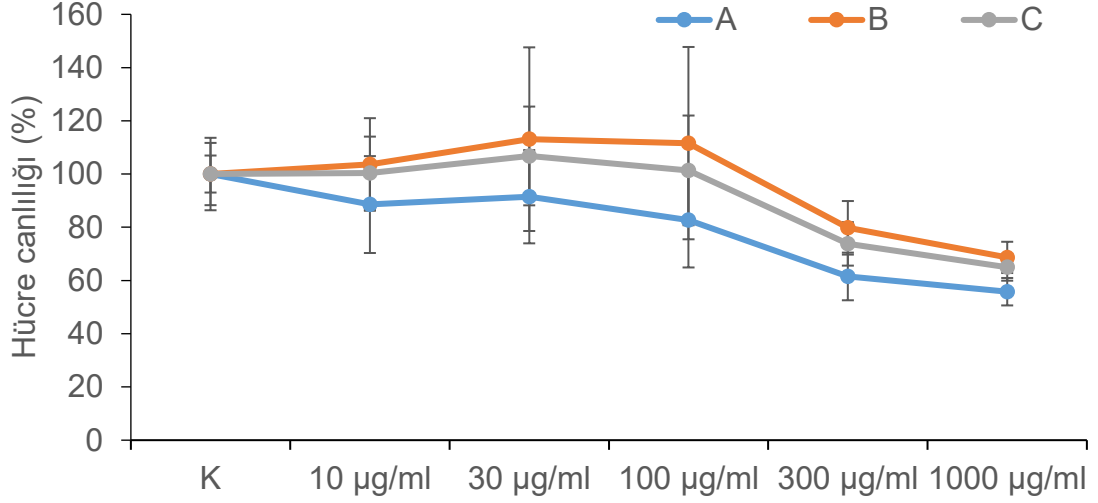
Tablo 4.4. HepG2 karaciğer kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır

	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	11,46518	0,723	-3,59954	1,000	-0,32513	1,000
10 $\mu\text{g/ml}$	8,52048	0,899	-13,10080	0,916	-6,79981	0,951
30 $\mu\text{g/ml}$	17,35457	0,301	-11,61287	0,948	-1,37483	1,000
100 $\mu\text{g/ml}$	38,47879*	0,001	20,20738	0,645	26,24245*	0,024
300 $\mu\text{g/ml}$	44,20949*	0,000	31,32205	0,196	35,02090*	0,001
1000 $\mu\text{g/ml}$	-11,46518	0,723	3,59954	1,000	0,32513	1,000

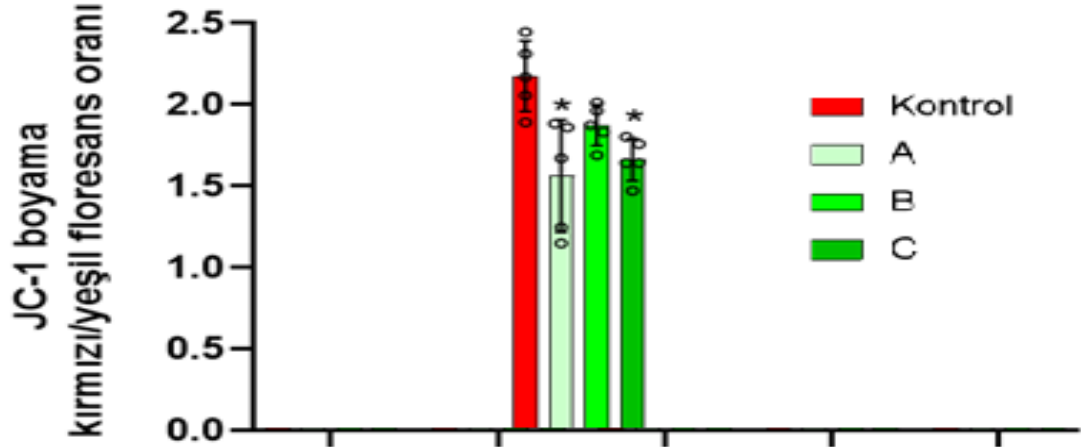
4.3. HT-29 Kolon Kanseri (adenokarsinoma) Antikanser Aktivitesi

Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstralarının HT-29 hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 5'te; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 6'da; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 5'te; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve *P* önem seviyesi değerleri ise Tablo 6'da verilmiştir.

HepG2 karaciğer kanseri hücre hattında gerçekleştirilen 48 saatlik uygulamalar sonucunda, *V. gloiocephalus* mantarına ait etanolik (A), metanolik (B) ve sulu (C) ekstraktların farklı konsantrasyonlardaki etkileri incelendiğinde, özellikle yüksek dozlarda belirgin bir doz–yanıt ilişkisi ortaya çıkmıştır. Düşük konsantrasyonlarda (10–100 µg/ml) metanolik ve sulu ekstraktlar hücre canlılığını kontrol seviyelerine yakın veya yer yer üzerinde tutarken, etanolik ekstrakt bu doz aralığında hafif bir azalma eğilimi göstermiştir. Ancak 300 µg/ml ve 1000 µg/ml konsantrasyonlarında üç ekstrakt da anlamlı hücre canlılığı düşüşleri oluşturmuştur; bu düşüş en belirgin şekilde etanol ekstraktında izlenmiştir (300 µg/ml'de %61,52; 1000 µg/ml'de %55,79). Metanolik ekstrakt aynı dozlarda sırasıyla %79,79 ve %68,68 canlılık düzeyleriyle orta düzeyde sitotoksikite gösterirken, sulu ekstrakt %73,76 ve %64,98 canlılık değerleri ile benzer bir inhibisyon profili sergilemiştir. TUKEY HSD analizine göre, etanolik ekstraktın 100 µg/ml ve 300 µg/ml dozlarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüşler meydana geldiği tespit edilmiştir ($p=0.001$ ve $p=0.000$). Benzer şekilde, sulu ekstraktın 100 µg/ml ($p=0.024$) ve 300 µg/ml ($p=0.001$) konsantrasyonlarında canlılık oranındaki düşüşler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Buna karşılık, metanol ekstraktında hiçbir doz seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, *V. gloiocephalus* mantar ekstraktlarının HepG2 hücrelerinde özellikle etanolik ve sulu formlarının yüksek dozlarda anlamlı sitotoksik etki gösterdiği, metanolik ekstraktın ise etkisinin daha ılımlı ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde kaldığı görülmektedir.



Şekil 4.5. HT-29 kolon kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir)



Şekil 4.6 HT-29 kolon kanseri hücre serisinde 300 µg ml⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, P≤0.05

300 µg ml⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize ekstresi uygulamaları kolon kanser hücre serisinde mitokondrial membran potansiyelinde kontrole kıyasla anlamlı seviyede bir değişiklik göstermemiştir. JC-1 boyaması ile yapılan değerlendirmede H29 hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyelinin mantar ekstraktları ile anlamlı şekilde değiştiğini göstermiştir. Kontrol grubunda yüksek

kırmızı/yeşil oranı korunurken, etanolik (A), metanolik (B) ve sulu (C) ekstrakt uygulanan gruplarda bu oranın belirgin şekilde düştüğü gözlenmiştir. Ekstrakt uygulanan üç grupta da kontrol değerine kıyasla anlamlı mitokondriyal membran potansiyeli kaybı meydana gelmiş olup, grafik üzerinde * ile işaretlenen bu düşüş, ekstraktların mitokondriyal depolarizasyon oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca üç ekstrakt türünün de benzer düzeyde depolarizasyon oluşturmaları, *V. gloiocephalus* ekstraktlarının H29 hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonlar üzerinde güçlü ve tutarlı bir etkiye sahip olduğunu desteklemektedir.

Tablo 4.5. HT-29 kolon kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	11,69	100,00	13,61	100,00	6,96
10 ug/ml	88,53	18,21	103,60	17,39	100,33	13,74
30 ug/ml	91,48	17,52	113,10	34,50	106,80	18,56
100 ug/ml	82,65	17,75	111,61	36,13	101,37	20,61
300 ug/ml	61,52	8,95	79,79	10,06	73,76	8,17
1000 ug/ml	55,79	5,16	68,68	5,88	64,98	5,05

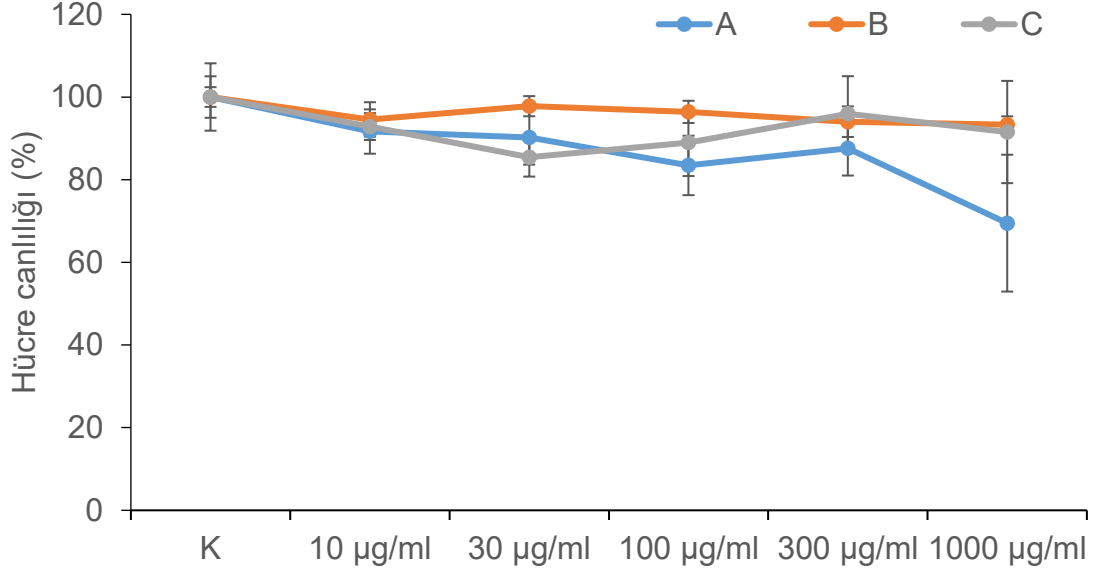
Tablo 4.6. HT-29 kolon kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	11,46518	0,723	-3,59954	1,000	-0,32513	1,000
10 ug/ml	8,52048	0,899	-13,10080	0,916	-6,79981	0,951
30 ug/ml	17,35457	0,301	-11,61287	0,948	-1,37483	1,000
100 ug/ml	38,47879*	0,001	20,20738	0,645	26,24245*	0,024
300 ug/ml	44,20949*	0,000	31,32205	0,196	35,02090*	0,001
1000 ug/ml	-11,46518	0,723	3,59954	1,000	0,32513	1,000

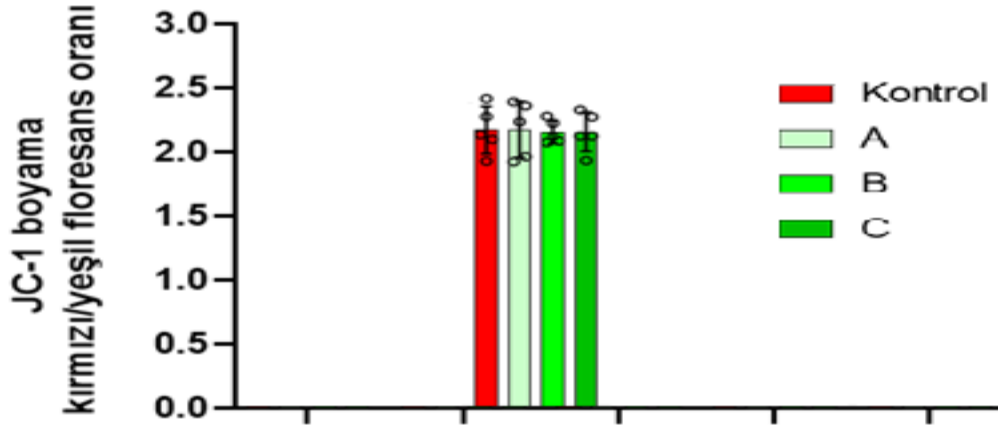
4.4. MDA-MB-453 (meme karsinoma, metastatik, triple negative) Antikanser Aktivitesi

Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 7’de; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 8’de; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 7’de; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve *P* önem seviyesi değerleri ise Tablo 8’de verilmiştir.

Şekil 7, Tablo 7 ve Tablo 8 birlikte değerlendirildiğinde, MDA-MB-453 meme kanseri hücrelerinde mantar lyofilize örneğinin etanolik (A), metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının 48 saatlik uygulama sonrası hücre canlılığı üzerinde farklı etkiler oluşturduğu belirlenmiştir. Etanolik ekstrenin (A) hücre canlılığında doza bağlı bir azalma eğilimi gösterdiği; özellikle 1000 µg/ml konsantrasyonunda canlılığın %69,48’e kadar düştüğü tespit edilmiştir. Tablo 4.8’e göre 30 µg/ml ($p=0.042$) ve 300 µg/ml ($p<0.001$) konsantrasyonlarında etanolik ekstrenin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sitotoksik etki oluşturduğu görülmektedir. Metanolik ekstrenin (B) ise hücre canlılığını genel olarak %93–100 arasında koruduğu, yalnızca 300 µg/ml dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş ($p=0.027$) meydana getirdiği belirlenmiştir. Su ekstraktının (C) etkilerinin ise konsantrasyonlara göre değişkenlik gösterdiği; 10 µg/ml dozunda canlılığın %92,86’ya düştüğü ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.024$) tespit edilmiştir. Diğer konsantrasyonlarda ise su ekstraktının kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Genel olarak etanolik ekstrenin artan konsantrasyonlarla birlikte belirgin sitotoksik etki gösterdiği; metanolik ekstrenin daha sınırlı ve seçici bir etki oluşturduğu; su ekstraktının ise düşük dozda hücre canlılığını anlamlı şekilde azaltmasına rağmen genel olarak daha hafif bir etki profili sergilediği sonucuna varılmaktadır.



Şekil 4.7. MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir)



Şekil 4.8. MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, $P \leq 0.05$

Etanol, metanol ve su ekstraktların 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda 48 saatlik uygulamasının MB-453 hücre serileri üzerinde kontrole kıyasla membran potansiyeli üzerinde anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Tablo 4.7. MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	8,15	100,00	5,02	100,00	2,38
10 ug/ml	91,65	5,36	94,58	4,16	92,86	3,25
30 ug/ml	90,24	6,60	97,78	2,44	85,44	4,69
100 ug/ml	83,44	7,19	96,41	2,69	88,95	8,07
300 ug/ml	87,54	6,54	94,04	3,70	95,97	9,08
1000 ug/ml	69,48	16,56	93,31	2,01	91,53	12,37

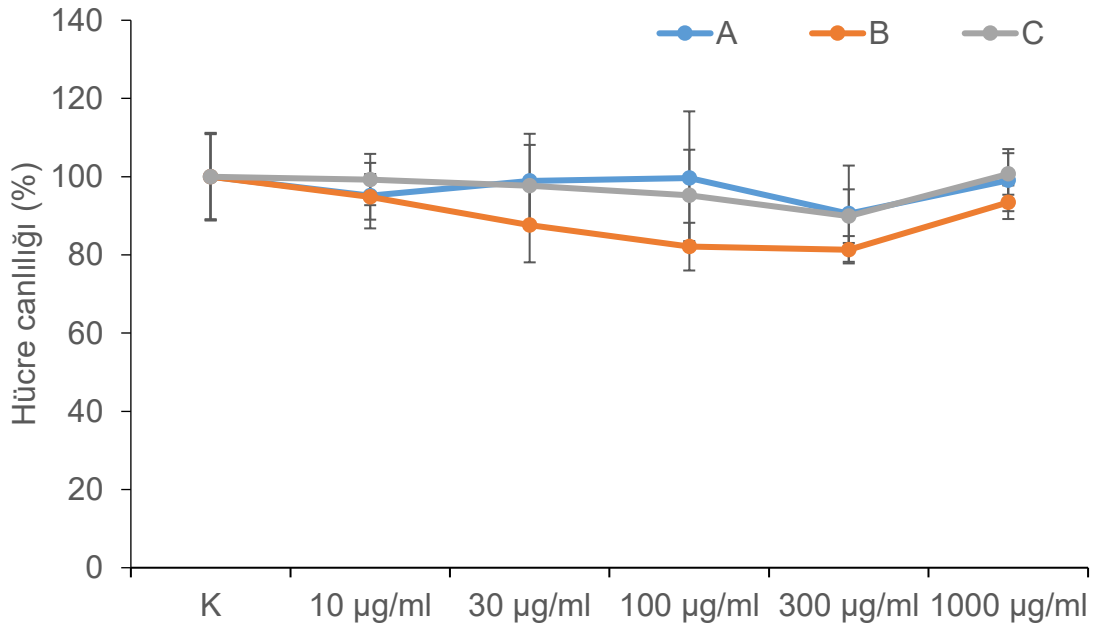
Tablo 4.8. MDA-MB-453 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	8,35210	0,622	5,42355	0,108	7,13998	0,576
10 ug/ml	9,75936	0,458	2,21573	0,879	14,56232*	0,024
30 ug/ml	16,56112*	0,042	3,58536	0,496	11,05284	0,142
100 ug/ml	12,45661	0,208	5,96419	0,061	4,03388	0,936
300 ug/ml	30,51646*	0,000	6,68505*	0,027	8,47116	0,392
1000 ug/ml	-8,35210	0,622	-5,42355	0,108	-7,13998	0,576

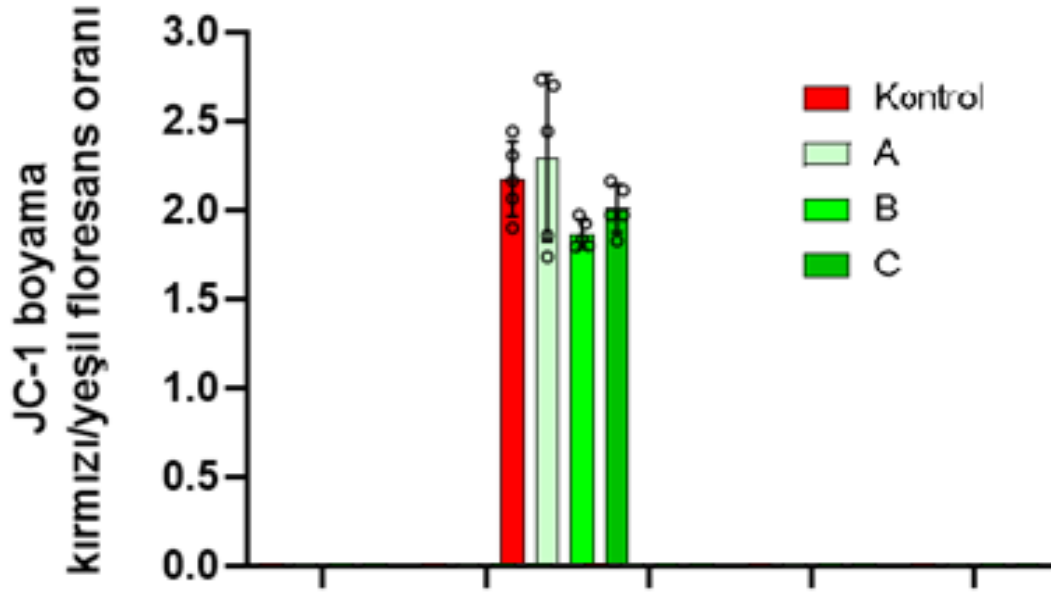
4.5. MCF7 (Meme tümörü, ductal karsinoma, hormon pozitif) Antikanser Aktivitesi

Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının MCF7 meme kanseri hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 9’de; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 10’da canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 9’de; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve P önem seviyesi değerleri ise Tablo 10’da verilmiştir.

Şekil 4.9, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10 birlikte değerlendirildiğinde, mantar lyofilize örneğinin etanolik (A), metanolik (B) ve su (C) ekstrelerinin MCF7 meme kanseri hücre serisi üzerinde 48 saatlik uygulama sonrasında farklı düzeylerde sitotoksik etki oluşturduğu belirlenmiştir. Etanolik ekstrenin etanolün tüm konsantrasyonlarda hücre canlılığını büyük ölçüde koruduğu ve bu değerlerin %90–100 aralığında olduğu kaydedildi. Ancak uygulanan hiçbir dozun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Metanolik ekstrenin ise doza bağlı olarak daha belirgin bir düşüş eğilimi sergilediği; özellikle 30 $\mu\text{g/ml}$ (%87,65 canlılık) ve 100 $\mu\text{g/ml}$ (%82,11 canlılık) konsantrasyonlarında anlamlı düzeyde sitotoksikite oluşturduğu tespit edilmiştir. Tablo 4.10’a göre bu iki dozda metanolik ekstrenin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir (30 $\mu\text{g/ml}$ $p=0.002$; 100 $\mu\text{g/ml}$ $p=0.001$). Su ekstraktının ise tüm konsantrasyonlarda hücre canlılığını yaklaşık %89–101 aralığında koruduğu ve kontrol grubuna kıyasla hiçbir dozda anlamlı bir değişim göstermediği görülmüştür ($p>0.05$). Genel olarak değerlendirildiğinde, MCF7 hücre serisinde en belirgin antiproliferatif etkinin yalnızca metanolik ekstrenin orta düzey konsantrasyonlarında ortaya çıktığı, buna karşın etanolik ve su ekstrelerinin anlamlı bir sitotoksik etki oluşturmadığı tespit edildi.



Şekil 4.9. MCF7 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi ($n=6$; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir)



Şekil 4.10. MCF7 meme kanseri hücre serisinde 300 µg ml⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, P≤0.05

V. gloiocephalus'un etanol, metanol ve su ekstraktları MCF 7 ductal karsinom hücre serisinde 300 µg ml⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince yapılan uygulama sonucunda mitokondrial membran potansiyelinde önemli bir değişim kaydedilmemiştir.

Tablo 4.9. MCF7 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	11,07	100,00	11,21	100,00	10,87
10 ug/ml	95,15	8,37	94,84	5,82	99,27	6,56
30 ug/ml	98,95	12,01	87,65	9,56	97,64	10,48
100 ug/ml	99,66	17,05	82,11	6,10	95,20	11,69
300 ug/ml	90,53	12,31	81,31	3,50	89,91	6,86
1000 ug/ml	99,12	7,94	93,47	4,30	100,70	5,31

Tablo 4.10. MCF7 meme kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	4,84932	0,979	5,16216	0,821	0,72696	1,000
10 µg/ml	1,04764	1,000	12,35203	0,064	2,35534	0,997
30 µg/ml	0,34161	1,000	17,88709*	0,002	4,79791	0,937
100 µg/ml	9,46565	0,736	18,68597*	0,001	10,09014	0,395
300 µg/ml	0,88471	1,000	6,53166	0,635	-0,69788	1,000
1000 µg/ml	-4,84932	0,979	-5,16216	0,821	-0,72696	1,000

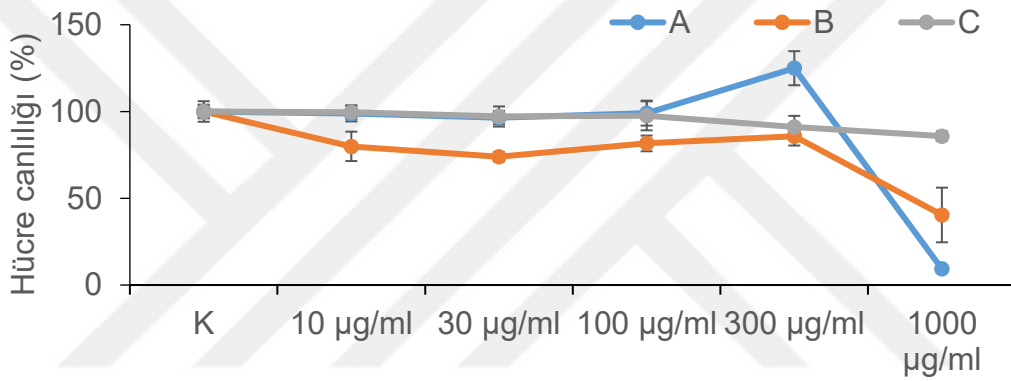
4.6. NIH-OVCAR-3 Ovarium CA (adenocarsimoma, progresif, çoklu ilaç dirençli) Antikanser Aktivitesi

Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstrakterinin NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 11’de; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 12’de; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 11’de; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve P önem seviyesi değerleri ise Tablo 12’de verilmiştir.

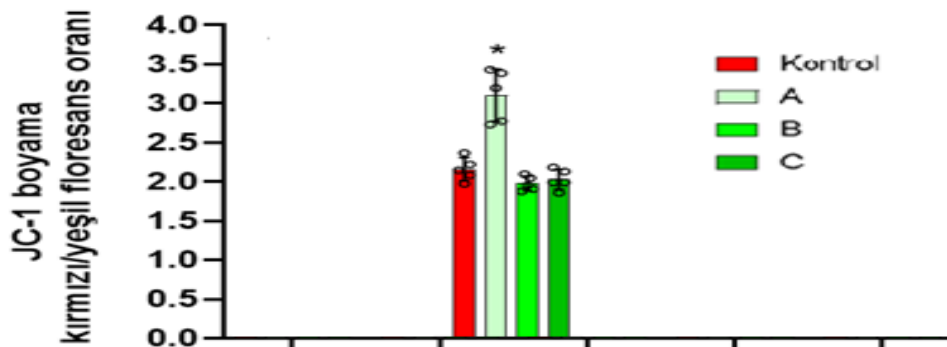
OVCAR3 over kanseri hücre hattında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A), metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının 10–1000 µg/ml konsantrasyon aralığındaki etkileri incelendiğinde, ekstraktların hücre canlılığı üzerinde belirgin ve ekstrakta özgü farklılıklar oluşturduğu gözlenmiştir. Etanolik ekstrakt, düşük ve orta dozlarda hücre canlılığını büyük ölçüde korumuş olup 10, 30 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarında sırasıyla %98,79, %96,45 ve %99,06 canlılık değerleri göstermiştir. Ancak 300 µg/ml dozunda belirgin bir artış ile hücre canlılığı %124,95’e yükselmiş, bu durum proliferatif veya hormetik bir cevap olasılığına işaret etmiştir.

En yüksek doz olan 1000 µg/ml’de ise dramatik bir düşüş gözlenmiş ve hücre canlılığı %9,29’a gerilemiştir; bu sonuç etanolik ekstraktın yüksek konsantrasyonda güçlü sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Metanolik ekstrakt ise tüm dozlarda hücre canlılığını azaltma eğiliminde olup 10 µg/ml’de %79,91, 30 µg/ml’de %73,90 ve 100 µg/ml’de %81,60 canlılık oranları ile doza bağlı sitotoksik bir profil

sergilemiştir. Bu azalma 300 $\mu\text{g/ml}$ 'de %85,75 düzeyinde sınırlı toparlanma gösterse de 1000 $\mu\text{g/ml}$ 'de canlılık %40,36'ya düşerek metanolik ekstraktın yüksek dozlarda belirgin antiproliferatif etki gösterdiği saptanmıştır. Su ekstraktı (C) ise genel olarak daha stabil bir etki profili göstermiş; düşük ve orta dozlarda canlılık değerleri kontrole oldukça yakın seyretmiş (10 $\mu\text{g/ml}$ %99,50; 30 $\mu\text{g/ml}$ %97,12; 100 $\mu\text{g/ml}$ %97,51), 300 $\mu\text{g/ml}$ 'de ise hafif bir azalma ile %91,16 değerine gerilemiştir. En yüksek doz olan 1000 $\mu\text{g/ml}$ 'de canlılık %85,80'e düşmüş olsa da bu değer diğer ekstraktlara kıyasla daha sınırlı bir sitotoksik etkiye işaret etmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, OVCAR3 hücrelerinde en güçlü sitotoksik etkinin etanolik ekstraktın 1000 $\mu\text{g/ml}$ dozunda, daha ılımlı ancak doza bağlı etkinin ise metanolik ekstrakta ait olduğu; su ekstraktının ise test edilen dozlar arasında en güvenli profil sergilediği belirlenmiştir.



Şekil 4.11. NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir)



Şekil 4.12. NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, $P \leq 0.05$

JC-1 boyaması ile değerlendirilen mitokondriyal membran potansiyeli sonuçlarına göre, kontrol grubunda kırmızı/yeşil floresans oranı yaklaşık 2 düzeyinde seyretmiştir. Etanolik ekstraktın (A) uygulandığı grupta bu oran belirgin şekilde artmış ve yaklaşık 3,5 seviyesine yükselerek diğer tüm gruplardan daha yüksek bir membran potansiyeli göstermiştir; ayrıca bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*). Metanolik (B) ve su ekstraktı (C) uygulanan gruplarda ise kırmızı/yeşil oranı kontrol grubuna yakın düzeylerde olup yaklaşık 2 kalmış, mitokondriyal membran potansiyelinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular, yalnızca etanolik ekstraktın mitokondriyal potansiyelde dikkate değer bir artış oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.11. NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	3,35	100,00	5,91	100,00	3,94
10 ug/ml	98,79	4,51	79,92	8,48	99,50	4,05
30 ug/ml	96,45	3,86	73,91	2,63	97,13	5,80
100 ug/ml	99,07	7,20	81,60	4,53	97,52	8,36
300 ug/ml	124,95	9,83	85,75	5,38	91,17	6,32
1000 ug/ml	9,29	2,17	40,37	15,74	85,81	2,72

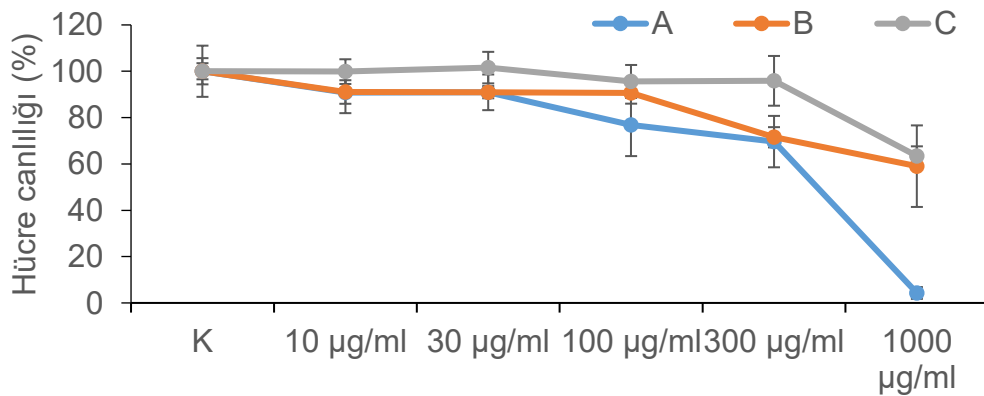
Tablo 4.12. NIH-OVCAR-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	1,20822	0,999	20,08229*	0,003	0,49696	1,000
10 ug/ml	3,54893	0,891	26,09017*	0,000	2,87134	0,943
30 ug/ml	0,93284	1,000	18,39663*	0,007	2,48482	0,969
100 ug/ml	-24,95267*	0,000	14,24731	0,057	8,83490	0,090
300 ug/ml	90,70600*	0,000	59,63054*	0,000	14,19105*	0,001
1000 ug/ml	-1,20822	0,999	-20,08229*	0,003	-0,49696	1,000

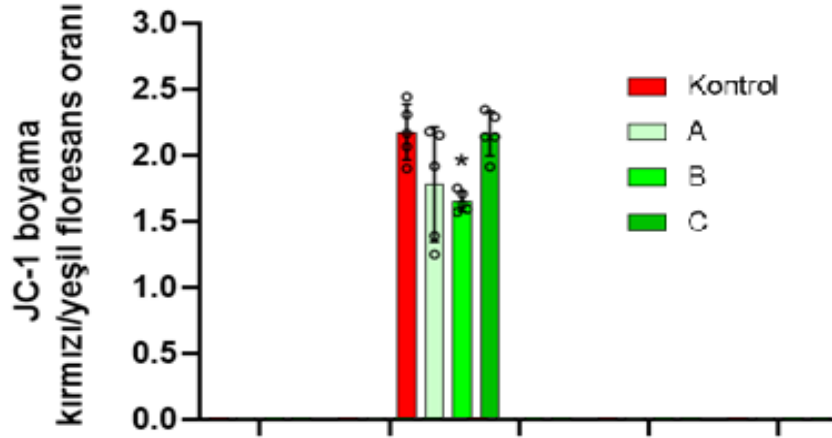
4.7. SKOV-3 Ovarian Karsinoma (metastatik) Antikanser Aktivitesi

Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstratlarının SKOV-3 over kanseri hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 13’de; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 14’da; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 13’de; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve *P* önem seviyesi değerleri ise Tablo 14’da verilmiştir.

SKOV3 hücre hattında uygulanan örneklerin sitotoksik etkileri incelendiğinde, kontrol grubunun hücre yaşama oranı %100 olarak belirlenmiştir. Etanol ekstraktında hücre yaşama oranının doza bağlı olarak belirgin bir şekilde azaldığı; 10 ve 30 µg/ml’de sırasıyla %90,72 ve %90,91 olarak ölçülürken, 100 µg/ml’de %76,87’ye, 300 µg/ml’de %69,64’e kadar ve 1000 µg/ml dozunda ise hücre canlılığı oranının %4,30’a kadar düştüğü kaydedildi. Metanol ekstraktında ise daha ılımlı bir düşüş tespit edildi; hücre canlılığı oranının 10 ve 30 µg/ml’de %91,05 ve %90,97 düzeyinde kaldığı, 100 µg/ml’de %90,68 olarak devam ettiği, 300 µg/ml’de %71,51’e ve 1000 µg/ml’de ise %59,03’e düştüğü belirlendi. SKOV 3 hücre serisinde *V. gloiocephalus* türünün metanolik ekstraktının IC 50 konsantrasyonu 244.25 µg ml⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Su ekstraktlarında düşük dozlarda kontrol grubuna oldukça yakın değerler izlenmiştir; 10 ve 30 µg/ml’de hücre yaşama oranı sırasıyla %99,84 ve %101,57 olarak hesaplandı, 100 ve 300 µg/ml’de bu oran %95,60 ve %95,87 seviyelerinde kaydedildi, 1000 µg/ml dozunda ise hücre canlılığı oranının %63,42 olduğu rapor edildi. Bu sonuçlar özellikle etanol fraksiyonunun yüksek dozda belirgin sitotoksikite oluşturduğunu göstermektedir.



Şekil 4.13. SKOV-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir)



Şekil 4.14. SKOV-3 over kanseri hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, $P \leq 0.05$

SKOV-3 hücre hattında JC-1 boyaması ile mitokondriyal membran potansiyeli değerlendirildiğinde, kontrol grubunun kırmızı/yeşil floresans oranı yaklaşık 2.0 düzeyinde bulunmuştur. A grubuna ait örneğin uygulandığı hücrelerde bu oran kontrol değerine yakın seyretmiş olup yaklaşık 1.8–2.2 arasında değişmiştir. B grubunda kırmızı/yeşil oranı kontrol grubuna göre hafif bir azalma göstermiş ve değerler yaklaşık 1.6–1.9 aralığında ölçülmüştür. C grubuna ait uygulamada ise oran kontrol grubuna benzer şekilde 2.0 civarında seyretmiştir. Gruplar arasında en belirgin düşüşün B grubunda olduğu görülmüş, A ve C gruplarında ise kontrol grubuna yakın membran potansiyeli değerleri elde edilmiştir. Grafikte yer alan işaretlemeler, özellikle B grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düşüş bulunduğunu göstermektedir.

Tablo 4.13. SKOV-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	11,05	100,00	3,48	100,00	5,66
10 ug/ml	90,72	8,80	91,05	5,08	99,84	5,33
30 ug/ml	90,91	7,70	90,97	2,63	101,57	6,81
100 ug/ml	76,87	13,50	90,68	4,67	95,60	7,11
300 ug/ml	69,64	11,09	71,51	4,36	95,87	10,74
1000 ug/ml	4,31	2,55	59,03	17,60	63,42	4,17

Tablo 4.14. SKOV-3 over kanseri hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	9,28022	0,575	8,95435	0,416	0,15699	1,000
10 ug/ml	9,09462	0,595	9,03314	0,406	-1,56986	0,999
30 ug/ml	23,12575*	0,004	9,32200	0,372	4,39560	0,879
100 ug/ml	30,36403*	0,000	28,49227*	0,000	4,13396	0,904
300 ug/ml	95,69415*	0,000	40,96608*	0,000	36,57771*	0,000
1000 ug/ml	-9,28022	0,575	-8,95435	0,416	-0,15699	1,000

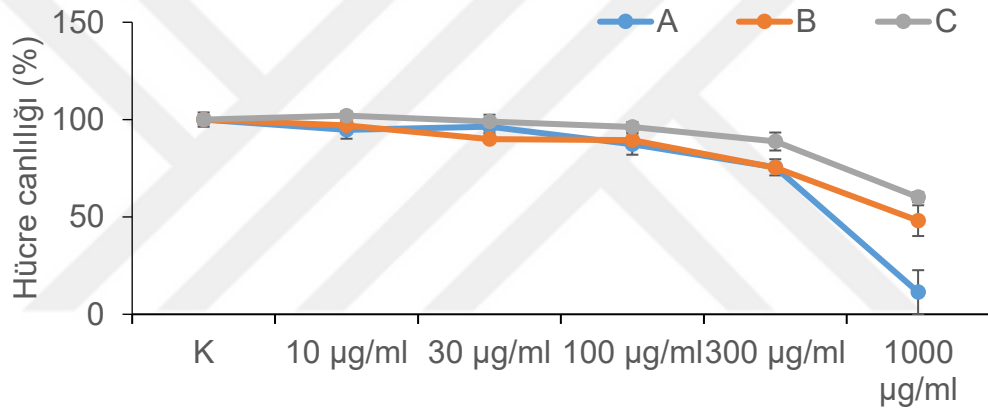
4.8. U87-MG Glioblastoma Multiforme (grade 4 beyin tümörü) Antikanser Aktivitesi

Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının U87-MG beyin tümörü hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 15’de; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 16’da; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 15’de; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve P önem seviyesi değerleri ise Tablo 16’da verilmiştir.

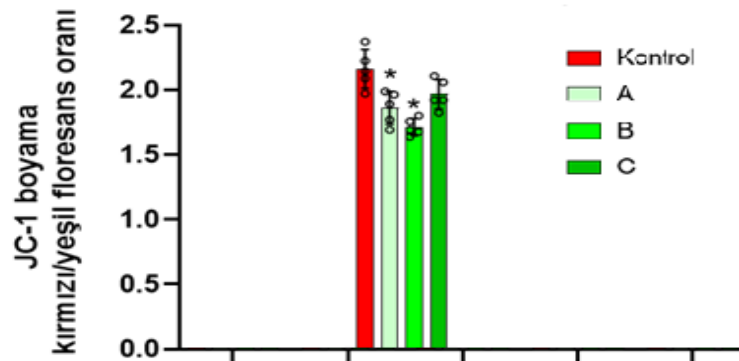
U87-MG beyin tümörü hücre serisinde, mantar lyofilize örneğinin etanolik (A), metanolik (B) ve su (C) özlerinin 0–1000 µg/ml arasında altı farklı konsantrasyonda 48 saat uygulanması sonucunda, taşıt kontrol grubuna kıyasla hücre canlılık oranları belirgin bir doz-bağımlı değişim göstermiştir (Tablo 15). Kontrol gruplarında canlılık oranları A için %100,00±3,67; B için %100,00±2,47; C için %100,00±1,89 olarak ölçülmüştür. Etanol bazlı ekstrede 396.92 µg ml⁻¹ IC50 konsantrasyon oluşmuştur. 10 µg/ml uygulamasında üç ekstrakt da kontrol seviyesine yakın değerler göstermiş olup canlılık oranları A: %94,80±4,62; B: %96,99±3,99; C: %102,03±2,17 şeklindedir. 30 µg/ml konsantrasyonunda A ve C gruplarında canlılık oranlarının sırasıyla %96,31±3,27 ve %99,03±3,47 düzeyinde olduğu, buna karşın B grubunda daha belirgin bir azalma ile %89,96±1,40 değerine gerilediği görülmüştür.

Doz arttıkça hücre canlılığındaki düşüş daha belirgin hâle gelmiştir. 100 µg/ml konsantrasyonunda canlılık oranları A: %87,40±5,45; B: %89,46±1,65; C: %96,18±2,58 olarak ölçülmüştür. 300 µg/ml uygulamasında hem A hem B ekstraktlarının belirgin sitotoksikite oluşturduğu ve canlılık oranlarının A: %75,48±4,15 ile B: %75,36±1,05 düzeyine gerilediği, C ekstraktında ise azalmanın daha sınırlı olduğu (C: %88,73±4,62) belirlenmiştir. En yüksek konsantrasyon olan 1000 µg/ml dozunda ise üç ekstrakt arasında en güçlü sitotoksik etkinin A grubunda görüldüğü ve hücre canlılığının %11,34±11,30'a kadar düştüğü tespit edilmiştir. Aynı dozda B ekstraktında canlılık %48,08±7,89'a, C ekstraktında ise %60,11±2,57'ye gerilemiştir.

Genel olarak, U87-MG hücrelerinde özellikle yüksek konsantrasyonlarda (300–1000 µg/ml) belirgin bir doz-bağımlı sitotoksikite ortaya çıktığı, en güçlü etkinin ise etanolik ekstrakta (A) ait olduğu görülmektedir.



Şekil 4.15. U87-MG beyin tümörü hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir)



Şekil 4.16. U87-MG beyin tümörü hücre serisinde 300 µg ml⁻¹ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama ± standart sapma değerleridir) * ortalamlar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, P≤0.05

Şekil 4.16’da U87-MG beyin tümörü hücrelerinde 300 µg/mL konsantrasyonda 48 saat boyunca uygulanan mantar lyofilize örneklerinin etanolik (A), metanolik (B) ve sulu (C) ekstraktlarına ait JC-1 kırmızı/yeşil floresan oranları gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, tüm uygulama gruplarında mitokondriyal membran potansiyelinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma meydana gelmiştir (*P≤0.05). En belirgin düşüşün etanolik ve metanolik ekstrakt gruplarında ortaya çıktığı görülmektedir. Veriler beş tekrar üzerinden alınmış olup ortalama ± standart sapma değerleri şeklinde sunulmuştur. Bu bulgular, mantar örneğinin özellikle organik çözücü ekstraktlarının U87-MG hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyelini bozarak hücrel enerji metabolizmasını olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Tablo 4.15. U87-MG beyin tümörü hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri (n=6)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	3,67	100,00	2,47	100,00	1,89
10 ug/ml	94,80	4,62	96,99	3,99	102,03	2,17
30 ug/ml	96,31	3,27	89,96	1,40	99,03	3,47
100 ug/ml	87,40	5,45	89,46	1,65	96,18	2,58
300 ug/ml	75,48	4,15	75,36	1,05	88,73	4,62
1000 ug/ml	11,34	11,30	48,08	7,89	60,11	2,57

Tablo 4.16. U87-MG beyin tümörü hücre serisinde 0-1000 µg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	5,20359	0,674	3,01247	0,757	-2,03294	0,850
10 ug/ml	3,69497	0,894	10,03567*	0,001	0,96914	0,993
30 ug/ml	12,60367*	0,013	10,53577*	0,001	3,81795	0,273
100 ug/ml	24,51662*	0,000	24,63653*	0,000	11,27055*	0,000
300 ug/ml	88,65877*	0,000	51,92480*	0,000	39,88641*	0,000
1000 ug/ml	-5,20359	0,674	-3,01247	0,757	2,03294	0,850

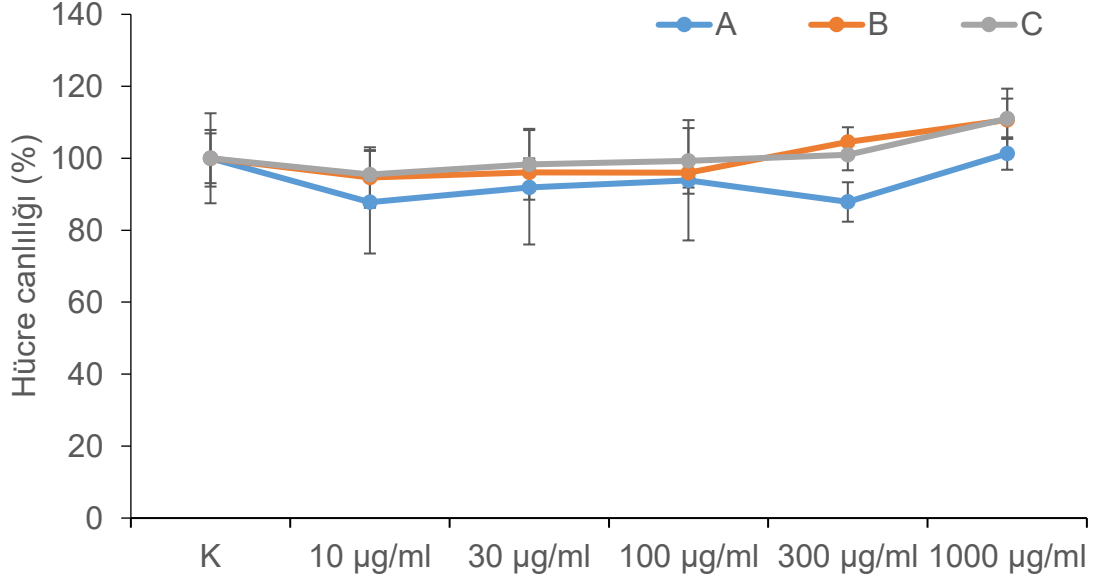
4.9. ARPE19 İnsan Göz Sağlıklı Retinal Pigment Epitel Hücresi Antikanser Aktivitesi

Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının ARPE19 hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 17’de; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 18’de; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 17’de; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve *P* önem seviyesi değerleri ise Tablo 18’de verilmiştir.

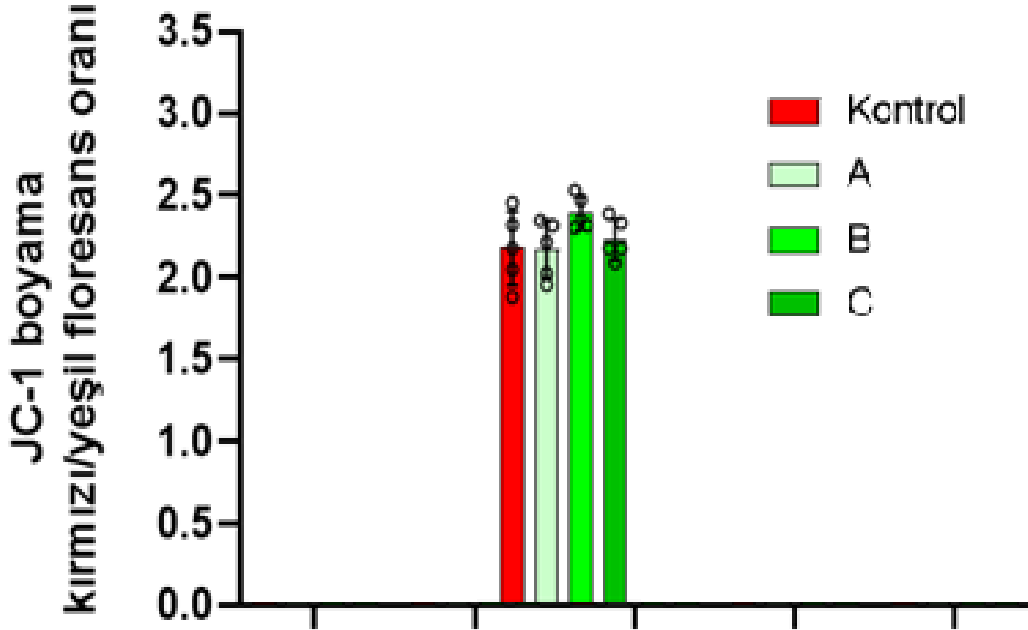
ARPE-19 hücre serisinde, mantar lyofilize örneğinin etanolik (A), metanolik (B) ve sulu (C) ekstraktlarının 0–1000 µg/ml arasında altı farklı konsantrasyonda 48 saat uygulanması sonucunda, taşıt kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hücre canlılık oranlarında doz-bağımlı belirgin bir değişim gözlenmemiş, ancak ekstrakt türüne göre farklı yönelimler tespit edilmiştir (Tablo 4.17). Kontrol grubunda canlılık oranları A: %100,00±12,51; B: %100,00±6,92 ve C: %100,00±7,87 olarak belirlenmiştir. 10 µg/ml konsantrasyonunda A ekstraktında canlılık oranı %87,79±14,26’ya düşerken, B ve C ekstraktlarında bu değerlerin nispeten yüksek (%94,66±8,40 ve %95,49±6,78) seviyelerde korunduğu görülmüştür. 30 µg/ml dozunda her üç ekstrakt da kontrol grubuna yakın değerler göstermiş olup canlılık oranları A: %91,94±15,90; B: %96,06±3,89; C: %98,33±9,85 olarak ölçülmüştür. 100 µg/ml uygulamasında benzer şekilde canlılık oranları A için %93,88±16,72; B için %96,00±4,13 ve C için %99,27±9,12 olup anlamlı bir sitotoksik etki gözlenmemiştir.

Daha yüksek dozlarda farklı eğilimler ortaya çıkmıştır. 300 µg/ml konsantrasyonunda A ekstraktı canlılık oranını %87,85±5,48’e düşürürken, B ekstraktında belirgin bir artışla %104,55±4,08, C ekstraktında ise kontrol düzeyinin hafif üzerinde %100,93±4,28 canlılık oranı elde edilmiştir. En yüksek doz olan 1000 µg/ml uygulamasında ise üç ekstrakt da hücre canlılığını artırıcı yönde bir etki göstermiş; canlılık oranları A: %101,32±4,51, B: %110,66±8,70 ve C: %110,98±5,60 olarak ölçülmüştür.

Genel olarak, ARPE-19 hücrelerinde tüm ekstraktların 0–1000 µg/ml aralığında belirgin bir sitotoksik etki göstermediği, özellikle metanolik (B) ve sulu (C) ekstraktların yüksek dozlarda hücre canlılığını artırıcı yönde etkiler oluşturduğu görülmektedir.



Şekil 4.17. ARPE19 hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir)



Şekil 4.18. ARPE19 hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, $P \leq 0.05$

Şekil 4.18'de ARPE-19 hücrelerinde 300 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda 48 saat boyunca uygulanan mantar lyofilize örneğinin etanolik (A), metanolik (B) ve sulu (C)

ekstraktlarına ait JC-1 kırmızı/yeşil floresan oranları gösterilmektedir. Elde edilen sonuçlara göre, tüm uygulama gruplarında kırmızı/yeşil floresan oranları kontrol grubu ile benzer düzeylerde bulunmuş ve uygulanan ekstraktların mitokondriyal membran potansiyeli üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı belirlenmiştir ($P>0.05$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Veriler beş tekrar üzerinden elde edilmiş olup ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunulmuştur. Bu bulgular, mantar örneğinin ARPE-19 hücrelerinde test edilen konsantrasyonda mitokondriyal membran bütünlüğü üzerinde belirgin bir toksik etki oluşturmadığını göstermektedir.

Tablo 4.17. ARPE19 hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri ($n=6$)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	12,51	100,00	6,92	100,00	7,87
10 $\mu\text{g/ml}$	87,79	14,26	94,66	8,40	95,49	6,78
30 $\mu\text{g/ml}$	91,94	15,90	96,06	3,89	98,33	9,85
100 $\mu\text{g/ml}$	93,88	16,72	96,00	4,13	99,27	9,12
300 $\mu\text{g/ml}$	87,85	5,48	104,55	4,08	100,93	4,28
1000 $\mu\text{g/ml}$	101,32	4,51	110,66	8,70	110,98	5,60

Tablo 4.18. ARPE19 hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

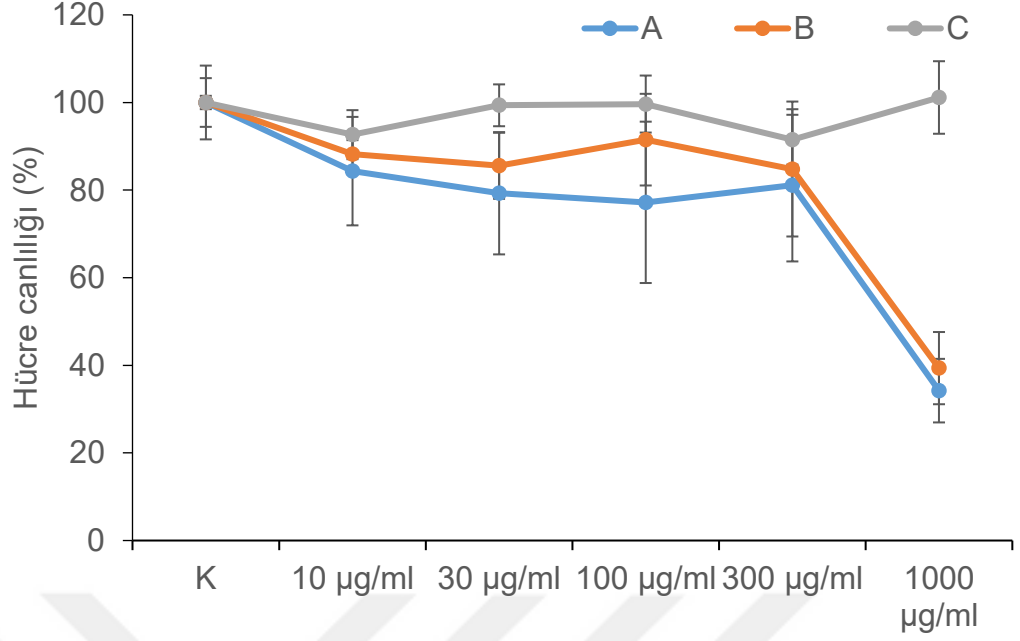
	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	12,21369	0,550	5,34438	0,694	4,50751	0,900
10 $\mu\text{g/ml}$	8,05892	0,872	3,93981	0,888	1,66945	0,999
30 $\mu\text{g/ml}$	6,11556	0,956	4,00088	0,882	0,73456	1,000
100 $\mu\text{g/ml}$	12,14668	0,556	-4,54866	0,815	-0,93489	1,000
300 $\mu\text{g/ml}$	-1,32283	1,000	-10,65547	0,068	-10,98497	0,146
1000 $\mu\text{g/ml}$	-12,21369	0,550	-5,34438	0,694	-4,50751	0,900

4.10. HaCaT İnsan Sağlıklı Deri Keratinosit Hücre Serisi Antikanser Aktivitesi

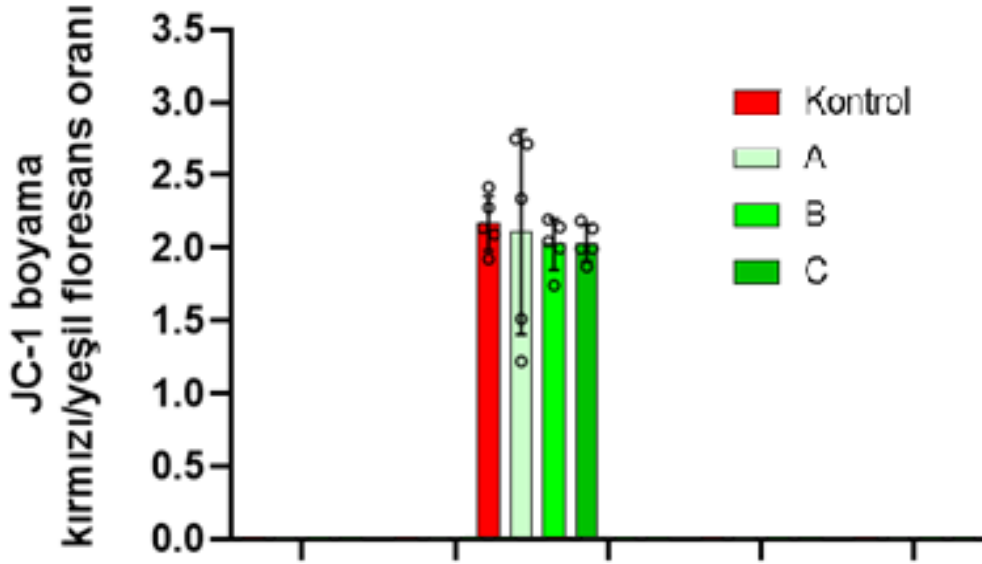
Çalışma kapsamında mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) ekstraktlarının HaCaT hücre serisinde MTT testi sonucu elde edilen % hücre canlılıkları Şekil 19'de; mitokondrial membran potansiyeli üzerindeki etkisi Şekil 20'de; canlılık değerleri ve standart sapma sonuçları Tablo 19'de; Tukey HSD çoklu karşılaştırma sonuçları ve *P* önem seviyesi değerleri ise Tablo 20'da verilmiştir.

HaCaT hücre serisinde, mantar lyofilize örneğinin etanolik (A), metanolik (B) ve sulu (C) ekstraktlarının 0–1000 µg/ml aralığında 48 saatlik uygulaması sonucunda, hücre canlılığında ekstrakt türüne ve konsantrasyona bağlı farklı düzeylerde değişimler gözlenmiştir (Tablo 4.19). Kontrol grubunda canlılık oranları A: %100,00±8,42; B: %100,00±5,56 ve C: %100,00±1,52 olarak belirlenmiştir. 10 µg/ml konsantrasyonunda canlılık oranları A grubunda %84,33±12,38, B grubunda %88,21±3,20, C grubunda ise %92,65±5,60 olarak ölçülmüş ve düşük dozda hafif bir azalma eğilimi görülmüştür. 30 µg/ml uygulamasında A ekstraktı hücre canlılığını %79,28±13,96'ya düşürürken, B ekstraktında bu değer %85,55±7,54 olarak ölçülmüş, C ekstraktı ise %99,36±4,78 ile kontrol seviyesine yakın bir canlılık göstermiştir. 100 µg/ml konsantrasyonunda A ekstraktı canlılığı %77,20±18,42'ye düşürürken, B ekstraktında %91,51±10,46 ve C ekstraktında %99,64±6,51 canlılık oranı elde edilmiştir. 300 µg/ml dozunda canlılık oranları A: %81,09±17,37, B: %84,81±15,40 ve C: %91,51±5,68 olup, özellikle C ekstraktının bu dozu tolere ettiği görülmüştür. En yüksek doz olan 1000 µg/ml uygulamasında ise A ve B ekstraktlarında belirgin sitotoksikite gözlenmiş; hücre canlılığı A'da %34,22±7,25 ve B'de %39,36±8,24'e kadar gerilemiştir. Buna karşılık sulu ekstrakt (C) bu dozda bile hücre canlılığını korumuş ve %101,14±8,28 ile kontrol düzeyini aşmıştır.

Genel olarak, HaCaT hücrelerinde etanolik ve metanolik ekstraktların yüksek dozlarda belirgin sitotoksik etki gösterdiği, buna karşılık sulu ekstraktın tüm konsantrasyonlarda hücre canlılığını koruyucu veya artırıcı yönde etkiler oluşturduğu görülmüştür.



Şekil 4.19. HaCaT hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamalarının, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığına etkisi (n=6; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir)



Şekil 4.20. HaCaT hücre serisinde 300 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası JC1 boyaması ile elde edilen kırmızı/yeşil floresan oranları (n=5; veriler: ortalama $\pm$ standart sapma değerleridir) * ortalamalar kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, $P \leq 0.05$

Şekil 4.20’de HaCaT hücrelerinde 300 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda 48 saat boyunca uygulanan mantar lyofilize örneğinin etanolik (A), metanolik (B) ve sulu (C)

ekstraktlarına ait JC-1 kırmızı/yeşil floresan oranları gösterilmektedir. Elde edilen veriler incelendiğinde, tüm uygulama gruplarında kırmızı/yeşil floresan oranlarının kontrol grubuna yakın değerlerde olduğu ve mitokondriyal membran potansiyelinde anlamlı bir azalma ya da artış meydana gelmediği belirlenmiştir ($P>0.05$). Ekstrakt uygulamalarının HaCaT hücrelerinin mitokondriyal bütünlüğü üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir. Veriler beş tekrar üzerinden alınmış olup ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunulmuştur. Bu bulgular, uygulanan mantar ekstraktlarının HaCaT hücrelerinde test edilen dozda mitokondriyal membran potansiyelini bozucu bir etki oluşturmadığını göstermektedir.

Tablo 4.19. HaCaT hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, taşıt kontrol grubuna kıyasla % hücre canlılığı ve standart sapma değerleri ($n=6$)

	A		B		C	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
K	100,00	8,42	100,00	5,56	100,00	1,52
10 $\mu\text{g/ml}$	84,33	12,38	88,21	3,20	92,65	5,60
30 $\mu\text{g/ml}$	79,28	13,96	85,55	7,54	99,36	4,78
100 $\mu\text{g/ml}$	77,20	18,42	91,51	10,46	99,64	6,51
300 $\mu\text{g/ml}$	81,09	17,37	84,81	15,40	91,51	5,68
1000 $\mu\text{g/ml}$	34,22	7,25	39,36	8,24	101,14	8,28

Tablo 4.20. HaCaT hücre serisinde 0-1000 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında seri sulandırım ile elde edilmiş 6 farklı konsantrasyonda, 48 saat süresince mantar lyofilize örneğinin etanolik (A) metanolik (B) ve su (C) çözeltilerinin uygulamaların sonrası elde edilen, % hücre canlılığı değerlerinin kontrole kıyasla tek yönlü ANOVA testi sonrası yapılan TUKEY HSD test sonucu belirlenen istatistik farklar, ve P önem seviyeleri. * veriler kontrole kıyasla istatistik olarak farklıdır.

	A		B		C	
	Fark	P	Fark	P	Fark	P
K	15,66851	0,370	11,79454	0,263	7,34665	0,265
10 $\mu\text{g/ml}$	20,72321	0,120	14,45028	0,103	0,64194	1,000
30 $\mu\text{g/ml}$	22,79694	0,069	8,48575	0,611	0,35663	1,000
100 $\mu\text{g/ml}$	18,90870	0,187	15,19041	0,077	8,48787	0,142
300 $\mu\text{g/ml}$	65,78353*	0,000	60,64278*	0,000	-1,14123	0,999
1000 $\mu\text{g/ml}$	-15,66851	0,370	-11,79454	0,263	-7,34665	0,265

4.11. Total Antoksidan (TAS) ve Total Oksidan (TOS) Aktivitesi

Volvopluteus gloiocephalus' un etanol, metanol ve su ekstraktları hazırlandı ve TAS ve TOS aktivitelerinin tespit edilmesi amacıyla Rel-Assay Diagnostics Kitleri, deney tüpleri, piset, mezür, vial, pipet, tartım cihazları gibi laboratuvar alet ve ekipmanları ile sarf malzemeler kullanıldı. Tablo 20 ve Tablo 21 TAS, TOS ve OSİ için referans değerleri verilmiştir.

4.11.1 Total antoksidan (TAS) aktivitesi

Güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir yöntem olup, bu yöntemde Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Güçlü reaktif oksijen türü indirgen ve düşük pH'ya sahip renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girer. Bu reaksiyon sonucu sarı-kahverengi dianisidyl radikalleri oluşmakta ve oluşan bu dianisidyl radikalleri daha sonraki oksidasyon reaksiyonlarına katılmaktadır ve sonuç olarak artan bir renk oluşumu gerçekleşmektedir. Numunelerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırmaktadır ve renk oluşumunu engellemektedir. Daha sonra bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek tespit edilmektedir. Çalışmamızda kullanılan mantar özütlerinin TAS aktivitelerinin değerlendirilmesi Tablo 20'deki referans değerlerine göre yapılmıştır.

Tablo 4.21. TAS referans değerleri

TAS REFERANS DEĞERLER (mmol Trolox Equiv./L)		
>2.0		Çok İyi
1.45	2	Normal
1.2	1.45	Normal Kabul Edilebilir
1	1.2	Düşük Antioksidan Seviyesi
<1.20		Çok Düşük Antioksidan Seviyesi

4.11.2. Total oksidan (TOS) aktivitesi

TOS aktivitesi kolorimetrik bir yönteme göre tespit edilmektedir. Bu yönteme göre numunede bulunan oksidanlar, ferröz iyon-odianisidin kompleksini ferrik iyon oksitler ve ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırır. Ferrik iyonlar, asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluşturmaktadır ve bu oluşan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Çalışmamızda kullanılan mantar özütlerinin TAS aktivitelerinin değerlendirilmesi Tablo 22'deki referans değerlerine göre yapılmıştır.

V. gloiocephalus mantarına ait farklı çözücülerle hazırlanan ekstraktların antioksidan profilleri incelendiğinde, etanol ekstraktının toplam antioksidan seviyesi (TAS: 3.714) ile orta düzeyde bir antioksidan kapasite sergilediği, buna karşın toplam oksidan seviyesinin (TOS: 8.640) diğer ekstraktlara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Metanol ekstraktı, daha yüksek TAS değeri (3.980) ve en yüksek TOS değeri (9.873) ile dikkat çekmiş olup, oksidatif stres indeksi (OS : 2.48) açısından ekstraktlar arasında en yüksek değeri göstermiştir. Su ekstraktı ise daha düşük TAS (3.687) ve TOS (8.211) değerleri ile diğer gruplardan ayrılmış, aynı zamanda en düşük OS  (2.23) değerini göstermiştir. Bu veriler,    ekstrakt türü arasında su ekstraktının en düşük oksidatif stres düzeyini oluşturduğu, metanol ekstraktının ise en yüksek oksidan yüküne sahip olduğu yönünde önemli bulgular sunmaktadır.

5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, *V. gloiocephalus* mantarına ait etanolik, metanolik ve sulu ekstraktların A549, HepG2, HT-29, MCF7, MDA-MB-453, NIH-OVCAR-3, SKOV-3, U87-MG, ARPE19 ve HaCaT hücre serileri üzerindeki sitotoksik ve mitokondriyal etkileri detaylı olarak değerlendirilmiştir.

A549 hücrelerinde elde edilen bulgular, tüm ekstraktların artan doz ile hücre canlılığında belirgin bir azalma oluşturduğunu ve güçlü bir doz–yanıt ilişkisi sergilediğini göstermiştir. Metanolik ekstraktın yüksek dozlarda en baskın sitotoksik etkiyi göstermesi, bazı mantar türlerinin metanol ekstraktlarının daha yüksek biyolojik aktivite taşıdığına ilişkin literatürle uyumludur (Ulus et al., 2025). Etanolik ekstraktın ise daha dengeli bir inhibisyon profili sergilemesi, polifenolik bileşenlerin bu ekstraksiyon yönteminde daha yüksek oranda çözünmesiyle ilişkilendirilebilir (Khunoana & Nkadimeng, 2025).

HepG2 hücre serisinde elde edilen veriler değerlendirildiğinde, mantar ekstraktlarının karaciğer kanseri hücrelerinde de anti-proliferatif etki oluşturduğu görülmektedir. Probit analizine göre etanol ve metanol ekstraktlarının IC_{50} değerlerinin sırasıyla 517.03 ve 668.71 $\mu\text{g/ml}$ olarak hesaplanması, bu iki ekstraktın HepG2 hücrelerinde de anlamlı sitotoksik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, bazı yenilebilir ve tıbbi mantar türlerinin karaciğer kanseri hücrelerinde antiproliferatif etki oluşturduğunu bildiren çalışmalarla uyum göstermektedir (Sairi et al., 2020).

Mitokondriyal düzeyde yapılan JC-1 analizleri iki hücre hattında farklı sonuçlar ortaya koymuştur. A549 hücrelerinde 300 $\mu\text{g/ml}$ dozunda tüm ekstraktların mitokondriyal membran potansiyelini ($\Delta\Psi\text{m}$) anlamlı düzeyde düşürdüğü belirlenmiş; bu durum intrinsik apoptotik yolların aktive olduğunu ve mitokondriyal disfonksiyon aracılı bir hücre ölümü mekanizmasının devreye girdiğini düşündürmektedir. Bu mekanizma, *Ganoderma*, *Pleurotus* ve *Antrodia* türleri gibi diğer tıbbi mantarların akciğer kanseri hücrelerinde $\Delta\Psi\text{m}$ kaybı yoluyla apoptoz indüklediğini bildiren çalışmalarla tutarlıdır (Tang et al., 2006; Wu et al., 2018). Ancak HepG2 hücrelerinde aynı dozda yapılan JC-1 analizinde kontrol ile ekstrakt grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuç, HepG2 hücrelerinde gözlenen sitotoksik etkinin mitokondriyal membran depolarizasyonundan ziyade başka mekanizmalar (örneğin ROS artışı, hücre döngüsü durması veya DNA hasarı) üzerinden gerçekleşmiş

olabileceğini düşündürmektedir. Böylece, ekstraktların hücre hattına özgü farklı biyolojik yanıtlar oluşturduğu ve kanser türüne bağlı mekanizmaların değişiklik gösterebildiği anlaşılmaktadır.

Genel olarak, *V. gloiocephalus*'a ait üç farklı ekstraktın da A549 ve HepG2 hücrelerinde anlamlı antikanser potansiyele sahip olduğu; ancak mekanizmanın hücre tipine bağlı olarak değiştiği sonucuna varılmaktadır. A549 hücrelerde mitokondriyal yolak baskın görünürken, HepG2 hücrelerinde proliferasyon baskılanmasına rağmen mitokondriyal bütünlük büyük ölçüde korunmuştur. Bu durum, ekstraktların farklı kanser türlerinde farklı moleküler hedeflere etki edebileceğini göstermekte ve *V. gloiocephalus*'un biyoaktif içeriklerinin daha ileri mekanistik çalışmalarla (kaspaz aktivitesi, ROS analizi, gen ekspresyon profillemesi) araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, *V. gloiocephalus* türünün gelecekte antikanser terapötik adaylar arasında değerlendirilmesi için güçlü bir bilimsel temel sağlamaktadır.

V. gloiocephalus mantar ekstraktlarının HT-29 kolon kanseri hücreleri üzerinde özellikle etanolik ve sulu fraksiyonlarda belirgin sitotoksik etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Yüksek dozlarda gözlenen bu proliferasyon baskısı, türün fenolik bileşenler, terpenoidler ve polisakkaritler gibi biyolojik olarak aktif içerikleri ile ilişkilendirilebilir. Metanolik ekstraktın daha zayıf inhibisyon profili göstermesi ise çözücünün bileşen ekstraksiyon kapasitesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda HT-29 hücrelerinde yüksek doz ekstrakt uygulamalarının mitokondriyal membran potansiyelinde anlamlı depolarizasyon oluşturması, mantar kaynaklı bileşiklerin mitokondriyal yolağı aktive ederek hücre ölümünü indükleyebildiğini ortaya koyan önceki literatürle paralellik göstermektedir (Zaidman et al., 2005). Benzer biçimde bazı mantar türlerine ait ekstraktların kolon kanseri hücrelerinde hem proliferasyonu baskıladığı hem de JC-1 analiziyle mitokondriyal disfonksiyon oluşturduğu bildirilmiştir (Valverde et al., 2015). Dolayısıyla, çalışmamız *V. gloiocephalus*'un özellikle etanolik ve sulu ekstraktlarının HT-29 hücrelerinde hem metabolik aktiviteyi azaltarak hem de mitokondriyal membran potansiyelini bozarak güçlü bir antikanser etki ortaya koyduğunu göstermekte; bu sonuçlar ilgili mantar türlerinin potansiyel terapötik kullanımına işaret eden literatürle tutarlı bir çerçeve sunmaktadır.

Çalışmamızda MCF7 ve MDA-MB-453 meme kanseri hücre hatlarında elde edilen bulgular, *V. gloiocephalus* ekstraktlarının hücre tipine ve çözücü polaritesine

bağlı olarak farklı sitotoksik profiller sergilediğini göstermektedir. MCF7 hücrelerinde etanolik ve sulu ekstraktların anlamlı bir azalma oluşturmaması, bu hücre hattının hormonal kontrol mekanizmaları nedeniyle birçok doğal ekstrakta karşı daha dirençli olabildiğini bildiren literatürle uyumludur. Buna karşılık, metanolik ekstraktın özellikle 30 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarında belirgin antiproliferatif etki göstermesi, metanolün fenolik bileşiklerin ekstraksiyonundaki yüksek verimliliğinin bir yansıması şeklinde değerlendirilebilir.

MDA-MB-453 meme kanseri hücre hattında mantar lyofilize örneğinin farklı çözücü ekstreleriyle elde edilen sonuçlar, literatürdeki bulgularla önemli ölçüde uyum göstermektedir. Etanolik ekstrenin doza bağımlı sitotoksik etkisi ve özellikle 1000 µg/ml konsantrasyonunda hücre canlılığının %69,48'e düşmesi, Buranrat ve arkadaşlarının (2019) entomopatolojik mantar *Polycephalomyces nipponicus*'un miselyal ekstreleri üzerine yaptıkları çalışmayla paralellik göstermektedir. Söz konusu çalışmada %50 etanolik ekstrenin MCF-7 meme kanseri hücrelerinde IC₅₀ değerinin 109,75 ± 3,54 µg/mL olduğu ve su ekstresinin ise >400 µg/mL'de aktivite gösterdiği bildirilmiş; bu durum etanolik ekstraksiyonun belirgin şekilde daha güçlü sitotoksik etki oluşturduğunu ortaya koymuştur (Buranrat et al., 2019). Benzer şekilde, çalışmamızda etanolik ekstrenin 30 µg/ml (p=0,042) ve 300 µg/ml (p<0,001) konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı sitotoksik etki göstermesi, düşük ve orta dozlarda dahi etanolik çözücünün etkili biyoaktif bileşenleri ekstrakte edebildiğini desteklemektedir. Metanolik ekstrenin ise genel olarak hücre canlılığını %93–100 arasında koruması ve yalnızca 300 µg/ml dozunda anlamlı etki oluşturmaması (p=0,027), Köksal ve arkadaşlarının (2025) *Achillea sintenisii* bitkisinin farklı çözücü fraksiyonlarıyla yaptıkları çalışmada gözlemlenen seçici sitotoksikite profiliyle uyumludur. Bu çalışmada etil asetat fraksiyonunun MDA-MB-453 hücrelerine karşı en sitotoksik fraksiyon olduğu; metanol ve su fraksiyonlarının ise daha zayıf aktivite gösterdiği belirlenmiş ve çözücü polaritesinin ekstrakte edilen fitokimyasal spektrumu doğrudan etkilediği vurgulanmıştır (Köksal et al., 2025). Çalışmamızda su ekstraktının düşük dozda (10 µg/ml) anlamlı sitotoksik etki göstermesine rağmen (p=0,024) diğer konsantrasyonlarda değişken bir profil sergilemesi, Buranrat ve arkadaşlarının (2019) bulgularıyla açıklanabilir; söz konusu araştırmada su ve etanolik ekstrelerin farklı hücre döngüsü durdurma mekanizmalarına (sırasıyla G2/M ve G1 fazı) sahip olduğu gösterilmiş ve çözücüye özgü ekstrelerin farklı etki mekanizmaları ürettiği ortaya konmuştur (Buranrat et al., 2019). MDA-MB-453 hücre hattı özelinde, İlhan ve

arkadaşları (2023) Feijoa sellowiana meyve ekstresinin bu hücre hattında güçlü doza bağımlı sitotoksikite oluşturduğunu ve özellikle üçlü negatif meme kanseri hatlarına karşı yüksek etkinlik gösterdiğini bildirmiş; bu bulgu, MDA-MB-453 hücrelerinin doğal kaynaklı ekstrele karşı duyarlılığını desteklemektedir (Ilhan et al., 2023). Ayrıca, Kalin ve arkadaşları (2022) diffractaic asidin MDA-MB-453 hücrelerinde konsantrasyona bağlı sitotoksikite ve apoptoz indüklediğini göstermiş; bu da çalışmamızda gözlemlenen doza bağımlı etkilerin hücresel mekanizmalarla desteklendiğini ortaya koymaktadır (Kalin et al., 2022). Sonuç olarak, etanolik ekstrenin artan konsantrasyonlarla belirgin sitotoksik etki göstermesi, metanolik ekstrenin daha sınırlı ve seçici bir profil sergilemesi ve su ekstraktının değişken etkileri, literatürde bildirilen çözücüye bağlı fitokimyasal kompozisyon farklılıkları ve bunların hücre döngüsü üzerindeki özgül etkileriyle uyumludur (Buranrat et al., 2019; Köksal et al., 2025). Bu bulgular, mantar ekstrelerinin antikanser potansiyelinin değerlendirilmesinde çözücü seçiminin kritik önemini vurgulamakta ve etanolik ekstraksiyonun MDA-MB-453 hücre hattına karşı en etkili yöntem olduğunu göstermektedir. Genel olarak, MCF7 hücrelerinde en belirgin etkinin metanolik ekstrakta ait olduğu; MDA-MB-453 hücrelerinde ise etanolik ekstrenin en güçlü sitotoksik etkiyi sergilediği sonucuna varılabilir. Bu farklılıklar, mantar ekstrelerinin antikanser potansiyelinin değerlendirilmesinde çözücü seçiminin kritik rol oynadığını açıkça ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada *V. gloiocephalus* ekstraktlarının over kanseri hücre hatları OVCAR3 ve SKOV3 üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, çözücü tipine bağlı olarak belirgin sitotoksik ve mitokondriyal farklılıklar ortaya çıkmıştır. OVCAR3 hücrelerinde etanolik ekstraktın düşük–orta dozlarda canlılığı korurken 300 µg/ml’de hormetik nitelikte bir artış, 1000 µg/ml’de ise dramatik bir azalma oluşturması doğal bileşiklerde sık gözlenen doza bağımlı çift fazlı yanıtları desteklemektedir (Calabrese & Baldwin, 2003). Metanolik ekstraktın doza bağlı sitotoksikite göstermesi ve su ekstraktının daha stabil bir profil sergilemesi, çözücü polaritesinin ekstrakte edilen fenolik ve terpenoid bileşikleri belirleyerek biyolojik aktiviteyi yönlendirdiğini bildiren çalışmalarla uyumludur (Buranrat & Boontha, 2019). Bu hücre hattında JC-1 boyaması ile elde edilen mitokondriyal membran potansiyeli sonuçlarında yalnızca etanolik ekstraktın kırmızı/yeşil floresans oranını yaklaşık 3,5 seviyesine çıkararak anlamlı bir artış oluşturması, yüksek dozda gözlenen sitotoksik etkinin mitokondriyal hiperpolarizasyon ve buna bağlı işlevsel bozulma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın metanolik ve su ekstraktlarında membran

potansiyelinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. SKOV3 hücre hattında ise etanolik ekstraktın 1000 µg/ml’de hücre canlılığını %4,30’a kadar düşürmesi, bu fraksiyonun yüksek dozda belirgin bir antiproliferatif potansiyele sahip olduğunu göstermiş ve OVCAR3 hücrelerinde gözlenen yüksek doz toksisitesi ile paralellik sunmuştur. Metanolik ekstraktın SKOV3 hücrelerinde daha ılımlı fakat doza bağlı bir azalma profili sergilemesi, hesaplanan IC₅₀ değeriyle uyumludur. Su ekstraktının her iki hücre hattında düşük dozlarda canlılığı koruması ise polar fraksiyonların daha düşük antiproliferatif kapasiteye sahip olduğunu bildiren literatürle örtüşmektedir (Buranrat ve ark., 2019).

Mitokondriyal yanıtlar SKOV3 hücre hattında JC-1 boyaması ile daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, kontrol grubunun kırmızı/yeşil floresans oranının yaklaşık 2.0 düzeyinde olduğu, A grubunun (su ekstraktı) bu değere oldukça yakın seyrettiği (1.8–2.2), B grubunda (metanolik ekstrakt) ise oranların 1.6–1.9 aralığına gerileyerek anlamlı bir azalma gösterdiği belirlenmiştir. C grubunun (etanolik ekstrakt) ise kontrol seviyesine benzer şekilde yaklaşık 2.0 değerinde kaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, SKOV3 hücrelerinde en belirgin mitokondriyal membran potansiyeli düşüşünün metanolik ekstrakta ait olduğunu, buna karşın su ve etanolik ekstraktların membran bütünlüğünü büyük ölçüde koruduğunu göstermektedir. Böylece hem canlılık hem mitokondriyal yanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, *V. gloiocephalus* türünün antikanser potansiyelinde çözücü seçiminin hücresel enerji dengesi, membran stabilitesi ve doz-bağımlı toksisite üzerinde belirleyici rol oynadığı sonucuna varılabilir.

Etanolik, metanolik ve sulu ekstraktların U87-MG glioblastoma hücreleri üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde ise, özellikle yüksek konsantrasyonlarda belirgin ve çözücüye bağlı bir doz–yanıt ilişkisi ortaya çıktığı görülmektedir. Etanolik ekstraktın 396,92 µg/ml IC₅₀ değerine sahip olması ve 300–1000 µg/ml aralığında hücre canlılığını dramatik biçimde azaltması, bu fraksiyonun glioma hücrelerine karşı güçlü bir sitotoksik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, etanolik mantar ekstraktlarının beyin tümörü hücrelerinde belirgin antiproliferatif etki gösterdiğini bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (Wasser, 2014). Metanolik ekstraktın özellikle orta ve yüksek dozlarda hücre canlılığını anlamlı düzeyde düşürmesi, ancak etanolik ekstrakta kıyasla daha sınırlı bir etki göstermesi, çözücü polaritesinin ekstrakte edilen fenolik ve terpenoid bileşiklerin biyoyararlanımını doğrudan etkilediğini desteklemektedir (Ferreira, 2010). Sulu ekstraktın ise düşük ve orta dozlarda hücre canlılığını büyük ölçüde koruması ve yalnızca yüksek konsantrasyonda sınırlı

sitotoksosite oluşturması, polar fraksiyonların genellikle daha zayıf antiproliferatif kapasite sergilediğini bildiren literatürle örtüşmektedir (Wasser, 2014). Glioblastoma hücrelerinin yüksek proliferatif kapasitesi ve apoptotik sinyallere karşı dirençli yapısı göz önünde bulundurulduğunda, etanolik ekstraktın bu hücre hattında güçlü etki göstermesi dikkat çekicidir. Genel olarak bu sonuçlar, *V. gloiocephalus* türünün U87-MG hücrelerinde özellikle etanolik ekstrakt formunda belirgin bir antikanser potansiyele sahip olduğunu ve çözücü seçiminin biyolojik etkinlik üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, *V. gloiocephalus* mantarına ait etanolik, metanolik ve sulu ekstraktların sağlıklı ARPE-19 ve HaCaT hücreleri üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, ekstraktların genel olarak normal hücrelerde belirgin bir toksisite oluşturmada hücre canlılığını koruduğu veya bazı koşullarda artırdığı görülmüştür. ARPE-19 hücre hattında tüm ekstraktların 0–1000 µg/ml konsantrasyon aralığında belirgin bir doz-bağımlı sitotoksosite sergilememesi, özellikle metanolik ve sulu ekstraktların yüksek dozlarda hücre canlılığını artırıcı yönde etki göstermesi, mantar kökenli biyoaktif bileşiklerin normal hücrelerde proliferatif dengeyi bozmadığını bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (Wasser, 2014; Ferreira, 2010). Benzer şekilde HaCaT hücrelerinde sulu ekstraktın tüm konsantrasyonlarda hücre canlılığını koruması ve hatta en yüksek dozda dahi canlılık oranını kontrol seviyesinin üzerinde tutması, sulu fraksiyonların hücre dostu ve biyoyumlu özelliklere sahip olduğunu desteklemektedir (Lindequist et al., 2005). Buna karşılık etanolik ve metanolik ekstraktların HaCaT hücrelerinde yalnızca çok yüksek dozda (1000 µg/ml) sitotoksik etki göstermesi, bu fraksiyonlarda bulunan fenolik ve terpenoid bileşiklerin yüksek konsantrasyonlarda membran bütünlüğü ve mitokondriyal fonksiyonlar üzerinde baskılayıcı etki oluşturabileceğini düşündürmektedir (Ferreira, 2010). Sağlıklı hücrelerde gözlenen bu sınırlı veya yok denecek düzeydeki toksisite, çalışmamızda aynı ekstraktların kanser hücrelerinde güçlü sitotoksik etki göstermesiyle birlikte değerlendirildiğinde, seçici antikanser potansiyelin varlığına işaret etmektedir. Sonuç olarak, *V. gloiocephalus* ekstraktlarının özellikle sulu ve metanolik fraksiyonlarının sağlıklı hücreler üzerinde güvenli bir profil sergilediği, etanolik ekstraktın ise yüksek dozlar dışında normal hücreler için tolere edilebilir olduğu ve bu durumun terapötik pencere açısından önemli bir avantaj sunduğu söylenebilir.

Bu tez çalışmasında, *V. gloiocephalus* mantarına ait etanolik, metanolik ve sulu ekstraktların farklı kökenlere sahip kanser hücre hatları (A549, HepG2, HT-29, MCF7,

MDA-MB-453, NIH-OVCAR-3, SKOV-3 ve U87-MG) ile sağlıklı hücreler (ARPE-19 ve HaCaT) üzerindeki sitotoksik, mitokondriyal ve antioksidan etkileri bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, ekstraktların biyolojik etkinliğinin hem hücre tipine hem de çözücü polaritesine güçlü biçimde bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Genel olarak etanolik ekstrakt, birçok kanser hücre hattında yüksek dozlarda belirgin sitotoksik etki göstererek güçlü bir doz–yanıt ilişkisi sergilemiş; metanolik ekstrakt ise bazı hücrelerde daha seçici ve orta düzeyde antiproliferatif bir profil sunmuştur. Sulu ekstraktlar çoğu kanser hücre hattında daha stabil bir etki ortaya koymakla birlikte, belirli hücre tiplerinde anlamlı proliferasyon baskılanması oluşturmıştır.

Mitokondriyal membran potansiyeline ilişkin JC-1 analizleri, bazı hücre hatlarında ekstrakt uygulamalarının mitokondriyal depolarizasyon veya hiperpolarizasyon ile ilişkili olduğunu ve hücre ölümünün mitokondriyal yollar aracılığıyla tetiklenebildiğini göstermiştir. Buna karşın bazı hücre hatlarında sitotoksik etkinin mitokondriyal bütünlük büyük ölçüde korunmasına rağmen gerçekleşmesi, ekstraktların hücre tipine özgü olarak farklı moleküler mekanizmalar üzerinden etki gösterebildiğini düşündürmektedir.

Antioksidan analizler değerlendirildiğinde, ekstraktlar arasında belirgin bir oksidatif denge farklılığı olduğu görülmüştür. Etanolik ve özellikle metanolik ekstraktların daha yüksek oksidan yük oluşturma eğiliminde olduğu, buna karşın sulu ekstraktın daha dengeli bir antioksidan/oksidan profili sergileyerek oksidatif stres düzeyini sınırladığı belirlenmiştir. Bu durum, metanolik ve etanolik ekstraktların güçlü sitotoksik etkilerinin artmış oksidatif stresle ilişkili olabileceğini; sulu ekstraktın ise hücre dostu ve koruyucu özellikler göstermesinin, daha düşük oksidatif baskı oluşturmaya bağlı olarak olabileceğini düşündürmektedir.

Sağlıklı ARPE-19 ve HaCaT hücrelerinde ekstraktların genel olarak belirgin toksisite oluşturmaması ve özellikle sulu ile metanolik fraksiyonların hücre canlılığını koruyucu veya artırıcı etki göstermesi, *V. gloiocephalus* ekstraktlarının kanser hücrelerine karşı seçici bir biyolojik aktivite potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir. Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, *V. gloiocephalus*'un antikanser etkilerinin çözücüye, doza, hücre tipine ve oksidatif dengeye bağlı olarak değiştiği; etanolik ve metanolik ekstraktların güçlü antiproliferatif potansiyel sergilerken sulu ekstraktın daha güvenli ve biyouyumlu bir profil sunduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar, söz konusu mantar türünün biyoaktif bileşenlerinin gelecekte

yapılacak ileri mekanistik ve in vivo çalışmalar için umut verici bir doğal kaynak oluşturduğunu göstermektedir.

Tablo 5.1. Mantarın 6 farklı kanser hücreleri üzerinde antioksidan aktivite gösteren türler (+), antioksidan aktivite göstermeyenler ise (-) işareti ile gösterilmiştir.

	Kanser türleri					
	Akciğer	Karaciğer	Kolon	Meme	Over	Beyin tümörü
<i>Volvopluteus gloiocephalus</i>	+	+ Güçlü etki	+	-	+ Güçlü etki	+ Güçlü etki

6. KAYNAKLAR

- Abolmaesoomi, M., Mat Junit, S., Mohd Ali, J., Chik, Z. B., & Abdul Aziz, A. (2023). Effects of polyphenolic-rich extracts from *Citrus hystrix* on proliferation and oxidative stress in breast and colorectal cancer. *Turkish Journal of Biochemistry*, 48(1), 110-118.
- Acrani, G. O., Gomes, R., Proença-Módena, J. L., da Silva, A. F., Carminati, P. O., Silva, M. L., ... & Arruda, E. (2010). Apoptosis induced by Oropouche virus infection in HeLa cells is dependent on virus protein expression. *Virus research*, 149(1), 56-63.
- Akgül, H., Sevindik, M., Akata, I., Altuntaş, D., Bal, C., & Doğan, M. (2016). Macrolepiota procera (Scop.) Singer. mantarının ağır metal içeriklerinin ve oksidatif stres durumunun belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 20(3), 504-508.
- Akgül, H., Nur, A. D., Sevindik, M., & Doğan, M. (2016). Tricholoma terreum ve Coprinus micaceus' un bazı biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi. *Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 17(2), 158-162.
- Apak, R., Calokerinos, A., Gorinstein, S., Segundo, M. A., Hibbert, D. B., Gülçin, İ., ... & Arancibia-Avila, P. (2022). Methods to evaluate the scavenging activity of antioxidants toward reactive oxygen and nitrogen species (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 94(1), 87-144.
- Aubrey, B. J., Kelly, G. L., Janic, A., Herold, M. J., & Strasser, A. (2018). How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression?. *Cell death & differentiation*, 25(1), 104-113.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438.
- Aytar, E. C., Akata, İ., & Açık, L. (2020). Antioxidant, antimicrobial and anti-proliferative activity of *Suillus luteus* (L.) Roussel extracts. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(3), 373-387.
- Bal, C., Akgul, H., Sevindik, M., Akata, I., & Yumrutas, O. (2017). Determination of the anti-oxidative activities of six mushrooms. *Fresenius Envir Bull*, 26(10), 6246-6252.
- Barbosa, J. R., Freitas, M. M. S., Oliveira, L. C., Martins, L. H. S., Almada-Vilhena, A. O., Oliveira, R. M., ... & Junior, R. N. C. (2020). Obtaining extracts rich in antioxidant polysaccharides from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus* using binary system with hot water and supercritical CO₂. *Food Chemistry*, 330, 127173.
- Bartek, J. ve Lukas, J. (2007). DNA hasar kontrol noktaları: başlangıçtan iyileşmeye veya adaptasyona. *Hücre biyolojisinde güncel görüş*, 19 (2), 238-245.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World allergy organization journal*, 5(1), 9-19.
- Bonnet, S., Archer, S. L., Allalunis-Turner, J., Haromy, A., Beaulieu, C., Thompson, R., ... & Michelakis, E. D. (2007). A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer cell*, 11(1), 37-51.
- Breitenbach, J., Kränzlin, F., Fungi of Switzerland. Vol: 4, Agarics 2. Part, Verlag Mykologia CH-6000 Luzern 9, Switzerland, (1995.), Pp: 368.

- Breitenbach, J., Kränzlin, F., Fungi of Switzerland, Vol: 1, Ascomycetes, Verlag Mykologia CH-6000 Luzern 9, Switzerland, (1984), Pp: 310.
- Bresinsky, A., Besl, H., A colour of poisonous fungi. Wolf Publishing, London, (1990), Pp: 295.
- Buranrat, B., & Boontha, S. (2019). Piper nigrum etanolik ekstresinin insan meme kanseri hücre büyümesi ve hücre göçü üzerindeki etkisi. *Farmakognozi Dergisi* , 15 (65).
- Calabrese, EJ ve Baldwin, LA (2003). Etanol ve hormesis. *Toksikolojide eleştirel incelemeler* , 33 (3-4), 407-424.
- Ciccio, A., & Elledge, S. J. (2010). The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular cell*, 40(2), 179-204.
- Chen, H., Gu, Z., An, H., Chen, C., Chen, J., Cui, R., ... & Zhao, Y. (2018). Kanser tedavisinde akıllı terapi için hassas nanomedikal. *Science China Chemistry* , 61 (12), 1503-1552.
- Chen, N. H., Liu, J. W., & Zhong, J. J. (2008). Ganoderic acid Me inhibits tumor invasion through down-regulating matrix metalloproteinases 2/9 gene expression. *Journal of pharmacological sciences*, 108(2), 212-216.
- Clarance, P., Luvankar, B., Sales, J., Khusro, A., Agastian, P., Tack, J. C., Al Khulaifi, M. M., Al-Shwaiman, H. A., Elgorban, A. M., Syed, A., & Kim, H. J. (2020). Green synthesis and characterization of gold nanoparticles using endophytic fungi *Fusarium solani* and its in-vitro anticancer and biomedical applications. *Saudi journal of biological sciences*, 27(2), 706–712.
- Dähncke, R.M., 1200 Pilze, AT Verlag Aarau, Stuttgart, (1993).
- Deepalakshmi, K., & Mirunalini, S. (2016). Antiproliferative and apoptotic effect of *Pleurotus ostreatus* on human mammary carcinoma cell line (Michigan cancer foundation-7). *Cancer Translational Medicine*, 2(4).
- Deng, X., Liu, J., Liu, L., Sun, X., Huang, J., & Dong, J. (2020). Drp1-mediated mitochondrial fission contributes to baicalein-induced apoptosis and autophagy in lung cancer via activation of AMPK signaling pathway. *International Journal of Biological Sciences*, 16(8), 1403.
- Drzewiecka, B., Wessely-Szponder, J., Świeca, M., Espinal, P., Fusté, E., & Fernández-De La Cruz, E. (2024). Bioactive peptides and other immunomodulators of mushroom origin. *Biomedicines*, 12(7), 1483.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: programlanmış hücre ölümünün bir incelemesi. *Toksikolojik patoloji* , 35 (4), 495-516.
- Erel, O. (2005): A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. – *Clinical biochemistry* 38(12): 1103-1111.
- Erel, O. (2004). Güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı toplam antioksidan yanıtını ölçmek için yeni bir otomatik yöntem. *Klinik biyokimya* , 37 (2), 112-119.
- Ferreira, I. C., Barros, L., & Abreu, R. M. (2009). Antioxidants in wild mushrooms. *Current medicinal chemistry*, 16(12), 1543-1560.
- Ferreira, L. M. (2010). Cancer metabolism: the Warburg effect today. *Experimental and molecular pathology*, 89(3), 372-380.

- Glamočlija, J., & Soković, M. (2017). Mantarlar, "mantar ilaçları" için muazzam bir potansiyele sahip bir kaynak.
- Guo, R., Chen, M., Ding, Y., Yang, P., Wang, M., Zhang, H., ... & Ma, H. (2022). Polysaccharides as potential anti-tumor biomacromolecules—a review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 838179.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press. 238–243
- Halliwell, B. (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition reviews*, 70(5), 257-265.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Heleno, S. A., Barros, L., Sousa, M. J., Martins, A., & Ferreira, I. C. F. R. (2015). Bioactivity of phenolic compounds: The role of structure and chemical features. *Food & Function*, 6(7), 2383–2393. (a)
- Heleno, S. A., Barros, L., Martins, A., Morales, P., Fernandez-Ruiz, V., Glamoclija, J., ... & Ferreira, I. C. (2015). Nutritional value, bioactive compounds, antimicrobial activity and bioaccessibility studies with wild edible mushrooms. *LWT-Food Science and Technology*, 63(2), 799-806. (b)
- Huang, X., Li, Y., Zhang, M., & Wang, D. (2021). Polysaccharide-rich mushroom extracts inhibit lung cancer cell proliferation via oxidative stress modulation. *Journal of Functional Foods*, 85, 104612.
- Ilhan, S., Camli Pulat, C., Oguz, F., Bektaş, H., Menteşe, E., & Atmaca, H. (2023). Design and synthesis of benzimidazole derivatives as apoptosis-inducing agents by targeting Bcl-2 protein. *Molecular Diversity*, 27(4), 1703-1712.
- Ionescu, M., Dincă, M. N., Ferdeş, M., Zăbavă, B. Ş., Paraschiv, G., & Moiceanu, G. (2025). Proteins from Edible Mushrooms: Nutritional Role and Contribution to Well-Being. *Foods*, 14(18), 3201.
- Işık, H., Özsoy, C., Tutar, U., & Dinçer, E. (2024). Evaluation of Antibiofilm, Antimicrobial, Cytotoxic and Antioxidant Effects of Some Wild Mushroom Species. *Mantar Dergisi*, 15(2), 60-69.
- Justo, A., Minnis, AM, Ghignone, S., Menolli Jr, N., Capelari, M., Rodríguez, O., ... ve Vizzini, A. (2011). Pluteus ve Volvopluteus'ta (Pluteaceae, Agaricales) türlerin tanınması: morfoloji, coğrafya ve filogeni. *Mikolojik İlerleme*, 10 (4), 453-479.
- Kalac, P. (2016). Mushrooms as a source of biologically active compounds. *Food Chemistry*, 202, 84–89.
- 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.
- Kalın, Ş. N., Altay, A., & Budak, H. (2022). Diffractic acid, a novel TrxR1 inhibitor, induces cytotoxicity, apoptosis, and antimigration in human breast cancer cells. *Chemico-Biological Interactions*, 361, 109984.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 4(1).

- KARANCI, A., & ÇETİN, K. (2025). Batı Karadeniz Bölgesi'ndeki Yenilebilir Yabani Mantarların Etnomikolojik ve Gastronomik Değerlerinin İncelenmesi (Investigation of Ethnomycological and Gastronomic Values of Edible Wild Mushrooms in the Western Black Sea Region). *Journal of Tourism & Gastronomy Studies*, 13(1), 485-514.
- Kaygusuz, O., Türkeul, I., & Knudsen, H. (2021). Morfolojik ve moleküler verilere dayanarak Türkiye'deki *Volvopluteus* ve *Pluteus* section *Pluteus* (Agaricales: Pluteaceae). *Türk Botanik Dergisi*, 45 (3), 224-242.
- Kim, S. O., Cha, H. J., Park, C., Lee, H., Hong, S. H., Jeong, S. J., Park, S. H., Kim, G. Y., Leem, S. H., Jin, C. Y., Hwang, E. J., & Choi, Y. H. (2019). Cordycepin induces apoptosis in human bladder cancer T24 cells through ROS-dependent inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. *Bioscience trends*, 13(4), 324–333.
- Köksal, Z., & Şenol, H. (2025). Anticholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory activities of natural carnosic acid derivatives: A comprehensive in vitro and in silico study. *Archiv der Pharmazie*, 358(3), e2400909.
- Klaunig, J. E. (2018). Oxidative stress and cancer. *Current pharmaceutical design*, 24(40), 4771-4778.
- Khunoana, E. T., & Nkadimeng, S. M. (2025). Current Advances in the Use of Mushrooms as Therapeutics for Lung Cancer: A Review. *Molecules*, 30(6), 1322.
- Liberal, Â., Cardoso, R. V., Heleno, S. A., Fernandes, Â., Barros, L., & Martins, A. (2023). Phenolic acids from fungi. In *Natural Secondary Metabolites: From Nature, through Science, to Industry* (pp. 475-495). Cham: Springer International Publishing.
- Lindequist, U., Niedermeyer, TH ve Jülich, WD (2005). Mantarların farmakolojik potansiyeli. *Kanıtı Dayalı Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp*, 2 (3), 285-299.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118.
- Łysakowska, P., Sobota, A., & Wirkijowska, A. (2023). Medicinal mushrooms: Their bioactive components, nutritional value and application in functional food production—A review. *Molecules*, 28(14), 5393.
- Martínez-Montemayor, M. M., Ling, T., Suárez-Arroyo, I. J., Ortiz-Soto, G., Santiago-Negrón, C. L., Lacourt-Ventura, M. Y., ... & Rivas, F. (2019). Identification of biologically active *Ganoderma lucidum* compounds and synthesis of improved derivatives that confer anti-cancer activities in vitro. *Frontiers in pharmacology*, 10, 115.
- McCord, J. M., & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *Journal of Biological chemistry*, 244(22), 6049-6055.
- Miles, P. G., & Chang, S. T. (2004). *Mushrooms: cultivation, nutritional value, medicinal effect, and environmental impact*. CRC press.
- Morgan, D. O. (2007). *The cell cycle: principles of control*. New science press.
- Niki, E. (2009). Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free radical biology and medicine*, 47(5), 469-484.
- Ng, Z. X., & Tan, W. C. (2017). Impact of optimised cooking on the antioxidant activity in edible mushrooms. *Journal of food science and technology*, 54(12), 4100–4111.

- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336
- Öztürk, C., & Atila, F. (2021). MANTARLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ İLE İLGİLİ İN VİTRO, İN VİVO VE KLİNİK DEĞERLENDİRMELER. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(2), 344-378.
- Pandey, N., Ahmad, F., Singh, K., Ahmad, S., & Sharma, R. (2023). Mushroom-derived nanoparticles in drug-delivery systems—therapeutic roles and biological functions. *Precision Nanomedicine*, 6(4), 1157-1178.
- Petrović, J., Glamočlija, J., Stojković, D., Ćirić, A., Barros, L., Ferreira, I. C., & Soković, M. (2015). Nutritional value, chemical composition, antioxidant activity and enrichment of cream cheese with chestnut mushroom *Agrocybe aegerita* (Brig.) Sing. *Journal of food science and technology*, 52(10), 6711-6718.
- Popovic, V., Zivkovic, J., Davidovic, S., Stevanovic, M., & Stojkovic, D. (2013). Mycotherapy of cancer: an update on cytotoxic and antitumor activities of mushrooms, bioactive principles and molecular mechanisms of their action. *Current topics in medicinal chemistry*, 13(21), 2791-2806.
- Rayman, MP (2012). Selenyum ve insan sağlığı. *Lancet*, 379 (9822), 1256-1268.
- Rašeta, M. J., MIŠKOVIĆ, J., KEBERT, M., BEREŽNI, S., KRSTIĆ, S., GOJGIĆ CVIJOVIĆ, G., & Karaman, M. (2011). Edible Mushroom Species: *Fistulina Hepatica* (Schaeff.) with. 1801 and *Volvopluteus Gloiocephalus* (Dc.) Vizzini, Contu & Justo 2011: Unraveling Antioxidant, Enzyme Inhibition and Cytotoxic Activity Through Mycochemical Profiling in Food Biochemistry. *Contu & Justo*.
- Redza-Dutordoir, M., & Averill-Bates, D. A. (2016). Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863(12), 2977-2992.
- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free radical biology and medicine*, 49(11), 1603-1616.
- Rice-Evans, C., Miller, N. ve Paganga, G. (1997). Fenolik bileşiklerin antioksidan özellikleri. *Bitki bilimindeki eğilimler*, 2 (4), 152-159.
- Sadi, G., Kaya, A., Yalcin, H. A., Emsen, B., Kocabas, A., Kartal, D. I., & Altay, A. (2016). Wild Edible Mushrooms from Turkey as Possible Anticancer Agents on HepG2 Cells Together with Their Antioxidant and Antimicrobial Properties. *International journal of medicinal mushrooms*, 18(1), 83–95.
- Sairi, A. M., Ismail, S. I., Sukor, A., Rashid, N. M., Saad, N., Jamian, S., & Abdullah, S. (2020). Cytotoxicity and anticancer activity of *Donkioporiella mellea* on MRC5 (normal human lung) and A549 (human lung carcinoma) cells lines. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020(1), 7415672.
- Sande, D., de Oliveira, G. P., e Moura, M. A. F., de Almeida Martins, B., Lima, M. T. N. S., & Takahashi, J. A. (2019). Edible mushrooms as a ubiquitous source of essential fatty acids. *Food Research International*, 125, 108524.
- Sevindik, M., Eraslan, C. E., & Akgül, H. (2015). Bazı makrofungus türlerinin ağır metal içeriklerinin belirlenmesi. *Ormancılık Dergisi*, 11(2), 48-53.

- Sesli, E. ve Denchev, CM (2008). Türkiye'deki miksomisetlerin, daha büyük askomisetlerin ve daha büyük bazidiomisetlerin kontrol listeleri. *Mycotaxon* , 106 (2008), 65.
- Sezer, E. N. Ş., Aktaş, S., Durmaz, F., & Uysal, T. (2020). Pleurotus ostreatus (Jacq.) P. Kumm. Extract Alters the Expression of Some Apoptosis Related Genes. *Mantar Dergisi*, 11(2), 162-167.
- Shao, Y., Guo, H., Zhang, J., Liu, H., Wang, K., Zuo, S., ... & Wang, Y. (2020). The genome of the medicinal macrofungus Sanghuang provides insights into the synthesis of diverse secondary metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 10, 3035.
- Shreya, S., Jain, SK, Guru, SK ve Sahu, AN (2023). Pleurotus Mantarının Kansere Önlüyici Potansiyeli: Potansiyel Biyoaktif Moleküller, İn vitro-İn vivo Çalışmalar ve Formülasyon Üzerine Detaylı Bilgi. *İlaç Tasarımı ve Keşfi Mektupları* , 20 (4), 439-456.
- Sivandzade, F., Bhalerao, A., & Cucullo, L. (2019). Analysis of the mitochondrial membrane potential using the cationic JC-1 dye as a sensitive fluorescent probe. *Bio-protocol*, 9(1), e3128-e3128.
- Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., & LLeonart, M. E. (2013). Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing research reviews*, 12(1), 376-390.
- Stadtman, E. R., & Levine, R. L. (2003). Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino acids*, 25(3), 207-218.
- Stahl, W., & Sies, H. (2003). Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular aspects of medicine*, 24(6), 345-351.
- Stojković, D., Petrović, J., Soković, M., Glamočlija, J., Kukić-Marković, J., & Petrović, S. (2013). In situ antioxidant and antimicrobial activities of naturally occurring caffeic acid, p-coumaric acid and rutin, using food systems. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(13), 3205-3208.
- Tang, W., Liu, J. W., Zhao, W. M., Wei, D. Z., & Zhong, J. J. (2006). Ganoderic acid T from Ganoderma lucidum mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life sciences*, 80(3), 205-211.
- Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free radical biology and medicine*, 51(5), 1000-1013.
- Traber, M. G., & Atkinson, J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free radical biology and medicine*, 43(1), 4-15.
- Trachootham, D., Alexandre, J., & Huang, P. (2009). Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach?. *Nature reviews Drug discovery*, 8(7), 579-591.
- Ulusu, F., Emsen, B., Karapinar, H. S., Uzun, Y., & Kaya, A. (2025). HPLC based identification of phenolics and biological activities in Elaphomyces mushroom extracts. *Scientific Reports*, 15(1), 27182.
- Uğur, D., Güneş, H., Güneş, F., & Mammadov, R. (2017). Cytotoxic Activities of Certain Medicinal Plants on Different Cancer Cell Lines. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 14(3), 222-230.

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, MT, Mazur, M., & Telser, J. (2007). Normal fizyolojik fonksiyonlarda ve insan hastalıklarında serbest radikaller ve antioksidanlar. *Uluslararası biyokimya ve hücre biyolojisi dergisi* , 39 (1), 44-84.
- Valverde, M. E., Hernández-Pérez, T., & Paredes-López, O. (2015). Edible mushrooms: improving human health and promoting quality life. *International journal of microbiology*, 2015(1), 376387.
- van Steenwijk, H. P., Bast, A., & de Boer, A. (2021). Immunomodulating Effects of Fungal Beta-Glucans: From Traditional Use to Medicine. *Nutrients*, 13(4), 1333.
- Vetvicka, V., Teplyakova, TV, Shintyapina, AB ve Korolenko, TA (2021). Tıbbi mantarlardan elde edilen β -glukanın tümör ilerlemesi üzerindeki etkileri. *Mantar Dergisi* , 7 (4), 250.
- Vogelstein, B., Lane, D., & Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, 408(6810), 307-310.
- Wani, BA, Bodha, RH ve Wani, AH (2010). Mantarların besinsel ve tıbbi önemi. *Tıbbi bitkiler araştırmaları dergisi* , 4 (24), 2598-2604.
- Wasser, S. (2014). Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges. *Biomedical journal*, 37(6).
- Wasser, S. J. A. M. B. (2002). Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Applied microbiology and biotechnology*, 60(3), 258-274.
- Wu, Z., Zhang, M., Yang, H., Zhou, H., & Yang, H. (2018). Production, physico-chemical characterization and antioxidant activity of natural melanin from submerged cultures of the mushroom *Auricularia auricula*. *Food Bioscience*, 26, 49-56.
- Wu, G. S., Lu, J. J., Guo, J. J., Li, Y. B., Tan, W., Dang, Y. Y., ... & Wang, Y. T. (2012). Ganoderic acid DM, a natural triterpenoid, induces DNA damage, G1 cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells. *Fitoterapia*, 83(2), 408-414.
- Xu, T. (2013). Anti-cancer effects of phenolic-rich extracts of button mushrooms (*Agaricus bisporus*).
- Yaoita, Y., Kikuchi, M. ve Machida, K. (2015). Mantarlardan elde edilen terpenoidler ve steroller. *Doğal Ürünler Kimyası Çalışmaları* , 44 , 1-32.
- Youle, R. J., & Strasser, A. (2008). The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(1), 47-59.
- Zaidman, B. Z., Yassin, M., Mahajna, J., & Wasser, S. P. (2005). Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 67(4), 453-468.
- Zhang, Y., Zhang, Z., Liu, H., Wang, D., Wang, J., Liu, M., ... & Zhong, S. (2022). *Pleurotus ostreatus*'tan doğal bir selenyum polisakkariti: Yapısal açıklama, anti-gastrik kanser ve anti-kolon kanseri aktivitesi in vitro. *Uluslararası Biyolojik Makromoleküller Dergisi* , 201 , 630-640.
- Zhang, L., Li, Y., & Chen, S. (2019). Cordycepin inhibits DNA synthesis and proliferation in gastrointestinal cancer cells. *Oncology Reports*, 41(5), 3012–3020.

Zhuo, R., Zhang, J., Yu, H., Ma, F., & Zhang, X. (2019). The roles of *Pleurotus ostreatus* HAUCC 162 laccase isoenzymes in decolorization of synthetic dyes and the transformation pathways. *Chemosphere*, 234, 733-745.



7. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Dilek Bülbül

Eğitim Geçmişi:

- 2025 Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Nanoteknoloji ve Nanomühendislik Yüksek Lisans
- 2014, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
- 2015, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Kurumları İşletmeciliği
- 2007, Özel Hamdullah Emin Paşa Koleji

Yabancı Dil Bilgisi:

İngilizce (Orta Seviye)

Mesleki Geçmiş:

- 2020, Yaşam Tasarım Okulları Biyoloji Öğretmeni
- 2019, Kampüs Koleji Biyoloji Öğretmeni
- 2018, Alaaddin Keykubat Koleji Biyoloji Öğretmeni
- 2015, Sia Gıda Analiz Laboratuvarı, Laboratuvar Şefi
- 2014, Oxigen Gıda Analiz Laboratuvarı, Laboratuvar Şefi